

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI TANILI OLGULARDA
AKUT SOLUNUM YETMEZLİĞİ İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
TANIMLANMASI

IDENTIFICATION OF FACTORS ASSOCIATED WITH ACUTE
RESPIRATORY FAILURE IN PATIENTS WITH
INTERSTITIAL LUNG DISEASE

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge ARGİN

TRABZON - 2022

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI TANILI OLGULARDA
AKUT SOLUNUM YETMEZLİĞİ İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
TANIMLANMASI

IDENTIFICATION OF FACTORS ASSOCIATED WITH ACUTE
RESPIRATORY FAILURE IN PATIENTS WITH
INTERSTITIAL LUNG DISEASE

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge ARGİN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Funda ÖZTUNA

TRABZON - 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini aktararak eğitimime katkıda bulunan, mesleki yaşamım boyunca hastalara ve hastalıklara bakış açısını örnek alacağım, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum tez danışmanım Prof. Dr. Funda ÖZTUNA başta olmak üzere;

Mesleki kimliğimin oluşmasında emekleri olan, eğitimim süresince anlayış ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Tefvik ÖZLÜ, Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL, Dr. Öğretim Üyesi Olcay AYÇİÇEK, Dr. Öğretim Üyesi Mehtap Pehlivanlar KÜÇÜK ve Uzm. Dr. A. Oğuzhan KÜÇÜK'e

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm çalışma arkadaşlarıma ve özellikle her an desteğini alabildiğim, sevincimi ve hüznümü paylaşabildiğim Uzm. Dr. Sevil A. MÜRTEZAOĞLU, Uzm. Dr. Elvan Şentürk TOPALOĞLU, Dr. Merve Özdoğan ALGIN, Dr. Ayşegül PEHLİVANLAR'a

Anlayışı, nezaketi ve iyi kalbi ile hep yanımda olan sevgili eşim Uzm. Dr. Vural ARGİN'a

Koşulsuz sevgileri ile her daim desteklerini yanımda hissettiğim canım annem Esra EVECEN, babam Selami EVECEN ve ablam Uzm. Dr. Özlem Evecen ERİŞMİŞ'e

Neşesiyle ve varlığıyla, var olan her şeyi güzelleştiren canım oğlum Ali Agah ARGİN'a en içten teşekkürlerimle...

Dr. Özge ARGİN

Trabzon, 2022

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	x
SUMMARY	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Sınıflandırma	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Patogenez.....	4
2.5. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Tanısal Yaklaşım.....	6
2.5.1. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları	6
2.5.2. Laboratuvar.....	8
2.5.3. Solunum Fonksiyon Testi	9
2.5.4. Radyoloji.....	10
2.5.4.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)	10
2.5.4.2. Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSIP).....	12
2.5.4.3. Respiratuvar Bronşiolit ile İlişkili- İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-IAH) ve Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP)	12
2.5.4.4. Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP)	12

2.5.4.5. Akut İnterstisyel Pnömoni (AİP)	13
2.5.4.6. Lenfoid İnterstisyel Pnömoni (LİP)	13
2.5.4.7. İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastozis	13
2.5.4.8. İlaçlara Bağlı Akciğer Hastalıkları	13
2.5.4.9. Bağ Doku Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalıkları	13
2.5.4.10. Hipersensitivite Pnömonisi (HP)	14
2.5.4.11. Sarkoidoz	15
2.5.4.12. Pnömokonyozlar	16
2.5.5. Histopatoloji	17
2.6. Tedavi	18
2.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi	18
2.6.2. Farmakolojik Tedavi	19
2.7. Akut Solunum Yetmezliği	21
2.8. Akut Alevlenme	21
2.9. Progresif Fibrotik İntersiyel Akciğer Hastalığı (PF-İAH)	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Araştırma Tipi ve Yeri	24
3.2. Araştırma Metodu	24
3.3. İstatiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
6. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	48
7.KAYNAKLAR	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	İPF patogenezi (21).....	5
Şekil 2.	İPF akut alevlenmesinde tanı algoritması (2)	22



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	İdiyopatik interstisyel pnömoni 2013 ATS/ERS revize sınıflaması 3
Tablo 2.	Klinik değerlendirmede ipuçları (26) 7
Tablo 3.	Laboratuarda spesifik teşhisler için ipuçları (26) 8
Tablo 4.	Olağan interstisyel pnömoni tanısında radyolojik sınıflama (39).. 11
Tablo 5.	BDH’de akciğer tutulumları ve YÇBT bulgularına göre tutulum paternleri (46) 14
Tablo 6.	Nonfibrotik HP’ nin YÇBT bulguları (47) 15
Tablo 7.	Toraks BT bulguları ve işaret ettiği klinik tablolar (26)..... 16
Tablo 8.	VATS aracılı cerrahi akciğer biyopsisi kontraendikasyonları (50) 17
Tablo 9.	İAH ve akciğer nakli merkezine yönlendirme kriterleri (59) 19
Tablo 10.	Hastaların demografik verileri 27
Tablo 11.	Hastaların semptom ve ilaç kullanımı ile ilgili bilgileri 28
Tablo 12.	Laboratuar ile ilgili sonuçlar 29
Tablo 13.	Mikrobiyolojik inceleme ile ilgili sonuçlar 30
Tablo 14.	Radyolojik bulgular ile ilgili sonuçlar 31
Tablo 15.	Alt ekstremitte venöz doppler USG ve EKO bulguları ile ilgili sonuçlar 32
Tablo 16.	Solunum yetmezliğinin sebebi ile ilgili bilgiler..... 33
Tablo 17.	Yatış nedeni, verilen tedavi ve hasta takibi ile ilgili bilgiler 33
Tablo 18.	Primer hastalık alevlenmesi, fibrotik progresyon, İAH araştırma gruplarının demografik özelliklere göre karşılaştırılması..... 37
Tablo 19.	Biyokimyasal parametre değerlerinin primer hastalık alevlenmesi, fibrotik progresyon, İAH araştırma, pnömoni ve PTE gruplarına Göre Karşılaştırılması 38

KISALTMALAR DİZİNİ

6DYM :	6 dakika yürüme mesafesi
6DYT :	6 Dakika Yürüme Testi
AİP :	Akut İnterstisyel Pnömoni
ASY :	Akut Solunum Yetmezliği
BAL :	Bronkoalveoler Lavaj
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BMI:	Body Mass Index (Vücut kitle indeksi)
CTGF:	Connective Tissue Growth Factor
CMV:	Sitomegalovirüs
CRP:	C-Reaktif Protein
DAH:	Diffüz Alveolar Hemoraji
DIP:	Deskuamatif İntersisyel Pnömoni
DLCO :	Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DM :	Diyabetes Mellitus
DM-PM :	Dermatopolimiyozit
DVT:	Derin Ven Trombozu
EBUS:	Endobronşial Ultrasonografi
EKO :	Ekokardiyografi
EP:	Eozinofilik Pnömoni
FEV1 :	1. Saniyede Zorlu Ekspirasyon Volümü
FVC :	Zorlu Vital Kapasite
FGF :	Fibroblast Growth Factor
Fxa:	Faktör 10a
GÖRH :	Gastroözefageal Reflü Hastalığı
GPA:	Granülamatoz Polianjitis
GPS:	Good Pasture Sendromu

HGF:	Hepatocyte Growth Factor
HT :	Hipertansiyon
HP :	Hipersensitivite Pnömonisi
İAH :	İntersisyel Akciğer Hastalığı
IFN-gama:	İnterferon Gama
İİP :	İdiopatik İntertisyel Pnömoni
İPF :	İdiopatik Pulmoner Fibrozis
KAH :	Koroner Arter Hastalığı
KDH :	Kollajen Doku Hastalığı
KOP :	Kriptojenik Organize Pnömoni
LAM:	Lenfanjiyoleyomiyomatozis
MPA:	Mikroskopik Polianjitis
NSIP:	Nonspesifik İntersisyel Pnömoni
OSAS:	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAAG :	Postero-anterior Akciğer Grafisi
PAH :	Pulmoner Arteryel Hipertansiyon
PCP:	Pneumocystis Pneumonia
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT:	Prokalsitonin
PDGF:	Platelet Derived Growth Factor
PGE2:	Prostaglandin E2
PLHH:	Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositozis
PTE:	Pulmoner Tromboemboli
RA:	Romatoid Artrit
RB-ILD:	Respiratory Bronchiolitis- İnterstitial Lung Disease
SARS-CoV-2:	Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2
SaO2 :	Oksijen Saturasyonu

SLE:	Sistemik Lupus Eritematozis
SFT :	Solunum Fonksiyon Testi
SS:	Sistemik Skleroz
STAT3 :	Signal Transducer And Activator Of Transcription 3
TGF β:	Transforming Growth Factor Beta
TLC:	Total Akciğer Kapasitesi
UIP :	Olağan İntertisyel Pnömoni
USG:	Ultrasonografi
USOT :	Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
VEGF :	Vascular Endothelial Growth Factor
YÇBT :	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ÖZET

İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI TANILI OLGULARDA AKUT SOLUNUM YETMEZLİĞİ İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN TANIMLANMASI

Amaç: Bu araştırmada interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tanılı olgularda akut solunum yetmezliği (ASY) sebepleri ile ilgili epidemiyolojik veri oluşturmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olan bu araştırma 01.12.2020 – 31.12.2021 tarihleri arasında K.T.Ü Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya en az 15 dakika süreyle ≥ 10 L/dk akış hızında oksijen takviyesine rağmen $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg olan veya artan solunum çabası bulunan İAH tanı/öntanıli hastalar ile solunum yetmezliği dışı nedenler ile yatırılan İAH tanı/öntanıli dahil edilmiştir. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, komorbiditeleri, laboratuvar verileri, radyolojik özellikleri kaydedilmiş, yatış nedenlerine göre gruplandırılarak değerlendirme yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmadaki 109 hastanın %45'i kadın ve %55'i erkek olup, yaş ortalaması $65,80 \pm 10,52$ yıl olarak saptanmıştır. Toplam 45 hasta akut solunum yetmezliği tablosunda kabul edilmiştir. Hastalarda solunum yetmezliğinin %48,9 oranında pulmoner enfeksiyon, %24,4 oranında primer hastalık alevlenmesi, %13,3 oranında PTE ve %8,9 oranında konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak geliştiği saptanmıştır. Çalışmamızda akut solunum yetmezliği ile başvuran 45 hastanın %37,8'inde idiopatik pulmoner fibrozis, %22,2'sinde kollajen doku hastalığına sekonder İAH, %15,5'inde hipersensitive pnömonisi ve %13,3'ünde ilaç ilişkili-İAH varlığı saptanmıştır. Hastaların %9,2'si fibrotik progresyon, %53,2'si İAH araştırma nedeni ile servise yatırılmıştır. ASY, İAH araştırma ve fibrotik progresyon gruplarına göre solunum fonksiyon değerlendirmesi ile ilgili parametre düzeylerinin farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$). Primer hastalık alevlenmesi, fibrotik progresyon ve İAH araştırma grupları arasında yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, eşlik eden komorbidite ve eşlik eden kronik akciğer hastalığı oranlarının farklılaşmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Primer hastalık alevlenmesi varlığının hastaların normal kilolu, kilolu ve obez olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da

gruplar arasında farklılık gösterdiği bulunmuş; normal kilolu hastaların %12, kilolu hastaların %14 ve obez hastaların %4,9’unda primer hastalık alevlenmesi varlığı tespit edilmiştir. Lökosit, eozinofil ve total IgE değerleri yatış nedenlerine göre farklılık göstermezken ($p>0,05$); d-dimer, monosit ve CRP değerlerinin yatış nedenlerine göre farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p\leq 0,05$). D-dimer ve monosit değerleri en düşük fibrotik progresyon grubunda saptanırken, CRP değerleri en düşük İAH araştırma grubunda bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada İAH tanılı olgularda ASY sebepleri ile ilgili ayrıntılı epidemiyolojik veriler oluşturulmuştur. Elde edilen verilerin İAH tanılı olgularda akut solunum yetmezliğinin tanımlanmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnterstisyel akciğer hastalığı, Akut solunum yetmezliği, Epidemiyoloji

SUMMARY

IDENTIFICATION OF ACUTE RESPIRATORY FAILURE RELATED FACTORS IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Aims: In this study was aimed to identify epidemiological data on the causes of acute respiratory failure (ARF) in patients with interstitial lung disease (ILD).

Materials and Methods: This prospective study was carried out between 01.12.2020 - 31.12.2021 at Karadeniz Technical University Department of Chest Diseases. Patients with a diagnosis/prediagnosis of ILD who had $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg despite oxygen supplementation at a flow rate of ≥ 10 L/min for at least 15 minutes or increased respiratory effort and patients with a diagnosis/prediagnosis of ILD hospitalized for reasons other than respiratory failure were included in the study. The clinical and demographic characteristics, comorbidities, laboratory and radiological data of the patients were recorded, and the evaluation was made by grouping them according to the reasons for hospitalization.

Results: Of the 109 patients in the study, 45% were female and 55% were male, with a mean age of 65.80 ± 10.52 years. A total of 45 patients were admitted to acute respiratory failure. It was determined that respiratory failure developed due to pulmonary infection in 48,9%, primary disease exacerbation in 24,4%, PTE in 13,3%, and congestive heart failure in 8,9% of patients. The presence of idiopathic pulmonary fibrosis in 37,8%, collagen tissue disease- ILD in %22,2, hypersensitivity pneumonia in 15,5% and drug-related ILD were found in 13,3% of the patients presenting with acute respiratory failure. The patients were hospitalized for fibrotic progression (9,2%) and ILD investigation (53,2%) . It was found that the parameter levels related to pulmonary function assessment did not differ according to ARF, ILD research and fibrotic progression groups ($p>0,05$). Age, gender, smoking history, accompanying comorbidity and accompanying chronic lung disease did not differ between the primary disease exacerbation, fibrotic progression and ILD research groups ($p>0,05$). Although the presence of primary disease exacerbation

was not statistically significant, it was found to differ between the groups according to the normal weight, overweight and obese status of the patients; normal weight primary disease exacerbation was detected in 12% of patients, 14% of overweight patients, and 4.9% of obese patients. While leukocyte, eosinophil and total IgE values did not differ according to the reasons for hospitalization ($p>0,05$); d-dimer, monocytes and CRP values were found to differ according to the reasons for hospitalization ($p\leq 0,05$). The lowest d-dimer and monocyte values were found in the fibrotic progression group, while the lowest CRP values were found in the ILD research group.

Conclusion: In this study were created the detailed epidemiological data on the causes of ARF in patients with ILD. It is thought that the data obtained will contribute to the definition of ARF in patients with ILD.

Key Words: Interstitial lung disease, Acute respiratory failure, Epidemiology

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) akciğeri diffüz olarak etkileyen, akciğer parankiminde değişik derecelerde inflamasyon, fibrozis ve yapısal bozulmaya neden olan, akut ya da kronik seyirli bir grup hastalıktır (1).

İAH seyri sırasında akut solunum yetmezliği (ASY) atakları gelişebilir. Bu ataklar solunum yolu enfeksiyonları, akut kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve diğer başka nedenlerle tetiklenebileceği gibi, nedeni tespit edilemediğinde, interstisyel hastalığın akut alevlenmesi olarak adlandırılır. Akut alevlenmelerin fibroproliferatif sürecin hızlanmasının bir sonucu veya gizli/bilinen harici olaylara (örn. mikro aspirasyon veya akciğer biyopsileri gibi mekanik gerilme) bağlı olduğu düşünülmektedir.

İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF), en kötü prognoza sahip İAH olup tanı konulduğu andan itibaren ortalama 2 ile 3 yıl hayatta kalma süresine sahiptir. İPF - akut alevlenme tanımı literatürde mevcut olup daha önce teşhis edilmiş bir İPF hastasında akut (1 aydan daha kısa bir süre) ve klinik olarak anlamlı solunumsal kötüleşme, HRCT'de yeni yaygın alveolar infiltratların varlığı ve alternatif etiyolojilerin dışlanması (kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve daha az sıklıkla pnömotoraks, ilaç toksisitesi ve diffüz alveoler kanama) olarak tanımlanmıştır (2). Bu gibi tanımlamaların hasta yönetiminde katkısı olduğu düşünülmektedir.

İPF dışı interstisyel akciğer hastalıklarında da akut alevlenme görülebilse de (özellikle idiyopatik fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni, KDH ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları, kronik hipersensitivite pnömonisi) tanı ölçütlerini bu grubu da kapsayacak şekilde genişletmek için yeterli veri yoktur (3).

İAH-ASY atakları artmış morbidite ve mortalite ile bağlantılıdır (4). Çalışmamızda morbidite ve mortaliteye etkisi olan bu ataklar için hastaların klinik ve demografik özellikleri, komorbiditeleri, laboratuvar verileri, radyolojik özellikleri gibi parametreler kullanılarak epidemiyolojik veri oluşturmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), akciğer parankiminin yaygın fibrotik ve/veya inflamatuvar anormallikleri ile karakterize, 200'den fazla antiteyi içeren heterojen bir hastalık grubudur (5). Hastalık seyrinde interstisyuma ek olarak, hava yolları, vasküler yapılar ve plevra etkilenebilir (6).

Solunum yetmezliği, İAH'ın ileri evrelerinde veya akut kötüleşmesini takiben sık görülen bir komplikasyondur ve başlangıç zamanı (akut veya kronik), şiddet (hafif ile şiddetli) ve nedenler (geri dönüşümlü veya geri döndürülemez) dahil olmak üzere farklı parametreler temelinde kategorize edilebilir (5).

2.2. Sınıflandırma

İdiopatik interstisyel pnömoniler (İİP) ile ilgili ilk sınıflama Liebow ve Carrington tarafından histopatolojik bulgular esas alınarak 1969 yılında yapılmıştır. Bu sınıflandırma yıllar içerisinde değişiklik göstermiştir (7, 8, 9).

İAH genel olarak 4 grupta incelenebilir:

1) Bilinen nedenlere bağlı hastalıklar (kollajen vasküler hastalıklar, hipersensitivite pnömonisi, ilaç akciğeri vs.)

2) İdiopatik interstisyel pnömoniler

3) Granülomatöz hastalıklar

4) Diğer İAH (pulmoner alveoler proteinozis, pulmoner histiositozis, pulmoner eozinofili vs.)

İdiopatik interstisyel pnömoni sınıflaması için American Thoracic Society (ATS) ile European Respiratory Society (ERS) 2002 yılında ortak konsensüs yayınlamış, ardından 2013 yılında revize edilerek son halini almıştır (10).

Tablo 1. İdiyopatik interstisyel pnömoni 2013 ATS/ERS revize sınıflaması

A. Majör İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler
1.Kronik Fibrozan İnterstisyel Pnömoniler
İdiyopatik pulmoner fibrozis
İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni
2.Sigara İlişkili İntersisyel Pnömoniler
Respiratuar bronşiolitle ilişkili-interstisyel akciğer hastalığı
Deskuamatif interstisyel pnömoni
3. Akut / Subakut İnterstisyel Pnömoniler
Kriptojenik organize pnömoni
Akut interstisyel pnömoni
B. Nadir görülen idiyopatik interstisyel pnömoniler
İdiyopatik lenfoid interstisyel pnömoni
İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis
C.Sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler

2.3. Epidemiyoloji

Diffüz interstisyel akciğer hastalıklarının epidemiyolojisine yönelik az sayıda araştırma mevcut olup sonuçlar tanısız hatalardan etkilenmektedir. Uniform tanı kriterleri son yıllarda tanımlandığından gerçek prevalansı ve insidansı hakkında veriler yeterli değildir. İAH'da epidemiyolojik araştırmaların coğrafi olarak en çok yayınlandığı ülkeler sırasıyla; Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere, Çek Cumhuriyeti, Norveç, Finlandiya, Yunanistan, Türkiye, Japonya ve Tayland olmuştur.

Ülkemizde 2007-2009 yılları arasında yapılan epidemiyolojik bir çalışmada Türkiye'de toplam interstisyel akciğer hastalığı insidansı 100.000'de 25,8 saptanmıştır. Olguların %23,8'inde İAH bilinen nedenlere bağlı, %39,4'ü granülomatöz, %23,7'si idiyopatik ve %4,4'ü sınıflandırılmayan grupta yer almıştır (11).

Yakın zamanda, 2019-2020 yılları arasında yapılan çok merkezli epidemiyolojik bir çalışma olan “RBILD” çalışmasında ise en sık görülen İAH %30,5 ile İPF bulunmuş iken, bunu %16,3 ile sarkoidoz, %4,5 ile NSIP ve %4,5 ile sınıflandırılmamış İAH takip etmiştir (12).

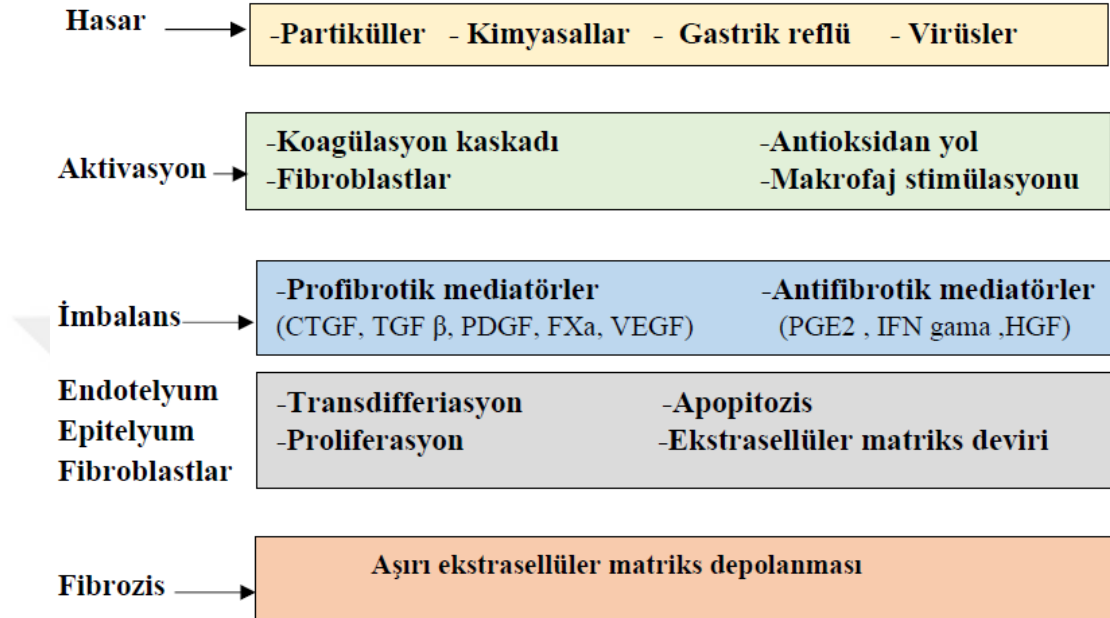
ABD'de ise 18 yaş ve üzerindeki kişiler arasında, tüm İAH prevalansı erkeklerde 81/100.000 ve kadınlarda 67/100.000 olarak saptanmıştır. Tüm ölümler içinde tanı konulmamış İAH prevalansı tahmini %1,8 olarak saptanmıştır. Hekimlerin bu hastalıklar hakkındaki farkındalığı arttıkça, İAH tanısının sıklığının artması beklenmektedir (13).

2.4. Patogenezi

İnterstisyel akciğer hastalıkları klinik seyir, tedavi ve prognoz açısından birbirinden farklı özellik göstermekle birlikte temelde benzer patofizyolojik mekanizmalarla meydana gelmektedirler. Dolaşım veya inhalasyonla intersisyuma ulaşan zararlı maddelerin alveolar epitelinde başlattığı hasarı intersiyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ileri evrelerde ise alveol boşluğunda oluşan hasar izlemektedir (14).

İPF’ de patolojik süreç genetik yatkınlığı olan bireylerde endojen/ekzojen ajanların tetiklediği tekrarlayan mikroyaralanmaların alveol ve bazal membranda oluşturduğu hasar ile başlamaktadır. Bazal membrana tutunamayan tip 1 alveolar pnömositlerin hiperplastik ve hipertrofik epitelyal hücre yanıtına neden olması ile proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımı, başta fibroblastlar olmak üzere hücrelerin bölgeye göç etmesi, TGF- β (transforming growth factor beta), PDGF (platelet derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor) ve VEGF (vasculer endothelial growth factor) gibi profibrinojenik moleküller salınması, ekstraselüler matriks proteinlerinin artışı, yapım/yıkım dengesinde bozulmalar izlenmektedir. Yeni sentezlenen kollajen ve mezenkimal hücreler bir araya gelerek fibroblastik odakları oluşturmaktadır. Anormal kollajen birikimi ile gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzey bozularak bal peteği akciğer gelişmektedir (15, 16, 17, 18, 19, 20).

Yaşlanma ile genomik instabilite, telomer koruyucu fonksiyonların kaybı, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, mitokondriyal disfonksiyon kaybı, hücresel yaşlanma, kök hücre tükenmesi ve değişen hücre içi iletişim sonucu pulmoner fibrozis indüklenmektedir (15).



Şekil 1: İPF patogenezi (21).

Hipersensitive pnömonisinde ise immunpatogenezi kompleks olup aynı etkene maruz kalan kişilerin hepsinde bu hastalığın geliştirmemesi halen net açıklanamamaktadır. Sorumlu antijenlere maruz kalan birçok kişide immün tolerans gelişip, antijen inhalasyonu klinik belirti vermeksizin hafif lokal lenfosit artışı ile sonuçlanmaktadır. Bazı kişilerde ise genetik ve/veya çevresel faktörlerin etkisiyle antijenlere karşı aşırı immün reaksiyon ve belirgin inflamasyon gelişmektedir (22). İmmün tolerans gelişiminde T-regulator hücrelerin (Treg) rol oynadığı düşünülmektedir. Treg hücre fonksiyonlarında azalma potansiyel olarak IL-17 üretimine neden olup, HP’de görülen karakteristik immün yanıtı tetiklemektedir (23). Akut HP’de antijenlere karşı oluşan spesifik İG ile immün kompleksler oluşmaktadır. Subakut ve kronik HP’de ise granülom formasyonuna neden olan T lenfosit aracılı gecikmiş tip hipersensitivite mevcuttur (24). Sorumlu etkenlere maruz kalan kişilerin yalnızca bir kısmında HP gelişiyor olması genetik yatkınlığı desteklemektedir. Bu konuda major histocompatibility complex (MHC) II’nin rolü üzerinde durulmaktadır (22).

2.5. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Tanısal Yaklaşım

İnterstisyel akciğer hastalıklarında tanısal süreç karmaşıktır, anamnez ve fizik muayene ile başlayan süreçte benzer radyolojik görünümüler arasından ayırıcı tanıda ipuçlarını keşfetmek gerekmektedir. Özellikle bağ doku hastalıklarında laboratuvar tanıda yardımcı olabilmektedir. Ancak nihai tanı için sıklıkla multidisipliner konsey kararı gerekmektedir.

2.5.1. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

İntersiyel akciğer hastalıklarında en sık yakınma nefes darlığıdır. Kuru öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi, ateş, halsizlik de beraberinde görülebilir. Şikâyetlerin başlama süresi, yaş, sigara kullanımı, aile öyküsü, ilaç ve maruziyet öyküsü dikkatlice sorgulanmalıdır. Eklem ağrısı, sabah tutukluğu, kuru göz ve ağız, cilt değişiklikleri, fotosensitivite, Reynaud fenomeni ve disfaji şikayetinin olması kollajen doku hastalığı (KDH) ilişkili interstisyel akciğer hastalığını düşündürmektedir.

İAH'ların birçok formunda akciğer oskültasyonunda inspirasyon sonu velcro raller duyulmaktadır. Bu bulgu İPF'li hastaların %90'ında ve asbestozisli hastaların %50'sinde bulunur. Velcro raller bazen radyografik bulgular gelişmeden önce; bazal ve posterior aksiller hatta lokalize olarak duyulabilirler. Granülomatöz İAH'larda solunum yollarının duvarlarında granülom oluşumu nedeniyle ronküs işitilebilir (25). Hipersensitive pnömonisinde ise inspiratuvar ronküs şeklindeki martı sesi(squeak) işitilebilir. Çomak parmak, İPF ve asbestoziste sık görülürken, sarkoidoz, HP, PLHH'de seyrek rastlanan bir bulgudur. Artrit, artralji, Raynaud fenomeni, keratokonjunktivitis sicca bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili bulgular olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Tablo 2: Klinik değerlendirmede ipuçları (26).

Semptom	Sıklıkla ilişkili olduğu İAH ve İAH komplikasyonları
Hızlı başlangıç ve kötüleşme	Akut intersisyel pnömoni
	İnfeksiyon
	Akut HSP, Akut EP
	İlaç reaksiyonu
	Kriptojenik organize pnömoni (KOP)
	Kollajen doku hastalığı (örn: Akut lupus pnömonisi)
	Diffüz alveolar hemoraji (DAH)
Sigara	RB-ILD, DIP, PLHH
Meslek: Boru tesisatçısı, dökümhane işçisi, kömür madencisi	Pnömokonyoz
Pnömotoksik ilaca maruz kalma	İlaca Bağlı İAH
Hemoptizi	DAH, pulmoner kapillerit, pulmoner venooklüzif hastalık, LAM
	Süperempoze komplikasyonlar Pulmoner emboli, akciğer kanseri
Plörezi	KDH (SLE, RA)
Wheezing	HP, EP
Göz belirtileri	KDH, Sarkoidozis, GPA
Raş	Sarkoidoz, KDH
Organik antijenlere maruz kalma	HP
Anormal GÖRH, disfaji	KDH (skleroderma), IPF
Artralji, artrit	KDH, sarkoidozis
Miyalji, kas güçsüzlüğü	Dermatopolimiyozit
Yaş>70	İPF> diğer İİP

2.5.2. Laboratuvar

İnterstisyel akciğer hastalıklarında laboratuvar testleri genellikle bağ doku hastalıkların ayırıcı tanısını yapmaya yöneliktir. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte bağ dokusu antikorlarından romatoid faktör, antinükleer antikor (ANA) ve anti-cyclic citrullinated peptide antikorları (anti-CCP) rutin olarak bakılır. Kollajen doku hastalığını düşündüren klinik bulgular varsa ya da ANA yüksek titrede pozitif ise ayrıntılı antikor incelemesi yapılmalıdır (27).

Tablo 3: Laboratuvarda spesifik teşhisler için ipuçları (26).

Hemogram	Mikrositer anemi	Alveolar hemoraji
	Eozinofili	Eozinofilik pnömoni, ilaç toksisitesi
	Trombositopeni	KDH, sarkoidoz
Kalsiyum	Hiperkalsemi	Sarkoidoz
Karaciğer fonksiyonu	GGT, ALT, AST ↑	Sarkoidoz, amiloidoz KDH (polimiyozit)
İdrar	Anormal idrar sedimi (dismorfik eritrositler)	Vaskülit (KDH, GPA, GPS)
Kas enzimleri	CK, Aldolaz ↑	PM, DM-PM
ACE	↑	Sarkoidoz (spesifik değil)
Serum antikorları	ANA, RF, CCP ↑	KDH, RA
	C-ANCA ↑	Granülamatoz polianjit
	P-ANCA ↑	KDH, vaskülit
	Anti-GBM ↑	Good Pasture Sendromu
	Anti jo-1 ↑	PM, DM-PM
	SS-A, SS-B ↑	Sjögren sendromu

2.5.3. Solunum Fonksiyon Testi

İnterstisyel akciğer hastalıklarında tanı, izlem ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde solunum fonksiyon testleri (SFT)'nin önemli katkıları vardır. Özellikle kollajen doku hastalığı (KDH) varlığında SFT'nin rutin bazal değerlendirmede yer alması gerektiği vurgulanmaktadır (28).

Solunum fonksiyon testlerinde restriktif tip ventilasyon bozukluğu hakimdir. Akciğer kompliyansı, ekspansiyonu ve volümlerinde azalma ile birlikte elastik recoil basıncında artış izlenmektedir. Restriktif patolojiyi saptamada vital kapasite (VC) değeri çok önemli olmakla birlikte, İAH şüphesi olan hastalarda VC normal olsa bile TLC ölçülmelidir (29). Restriksiyon tanısında TLC ölçümü "altın standart" olarak tanımlanmıştır (30).

İAH'da temel bozukluk restriktif patoloji olmasına rağmen, bazı hastalıklarda obstrüktif patern de görülebilir. Hava yolu obstrüksiyonunun görüldüğü İAH'ler; sarkoidoz, lenfanjiomiyomatozis (LAM), konstrüktif bronşiolit, respiratuar bronşiolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-İLD), langerhans hücreli histiyositozis (LHH) ve hipersensitivite pnömonisi (HP)'dir. Ağır amfizem, LAM ve LHH'de DLCO değeri azalırken, konstrüktif bronşiolit gibi izole intrensek hava yolu hastalıklarında FEV1 değeri <1 L olana kadar DLCO değeri korunur (31, 32).

Mortaliteyi öngörmeye seri FVC ölçümleri diğer SFT parametrelerinden daha duyarlıdır. Monitörizasyonun doğruluğunu artırmak için hem FVC hem de DLCO düzeyleri ölçülmelidir. Klinik takipte bozulma olmaması halinde SFT takibi, üç aydan kısa sürede yapılmamalıdır. İPF'de FVC ve DLCO ölçümleri 3-6 ayda bir yapılabilir. Sarkoidoz için başlangıçta 3-6 aylık takipler uygundur, ancak daha sonra hastalığın seyrine göre değiştirilebilir (33). İngiliz Toraks Derneği kılavuzunda İPF'li hastalarda ilk 6-12 ay içerisinde FVC'de >%10, DLCO'da >%15 düşmenin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (34).

2.5.4. Radyoloji

İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastaların %10-15'inde akciğer radyografileri normaldir. Bu hastalarda yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT) daha duyarlıdır (35). YÇBT tekniği ile interstisyel hastalığı tespit etmede duyarlılık %95'e, seçicilik %100'e yaklaşmıştır (36).

Radyolojik ayırıcı tanı; gelişen anormalliğin akut veya kronik olmasına, hastanın bağışıklık sisteminin baskılanmış olmasına, hastanın organik veya organik olmayan tozlar ile karşılaşmasına, akciğere yan etkileri olan ilaçların kullanılmasına, eşlik eden bir başka hastalığa veya sistemik bir hastalığa bağlı olarak değişkenlik gösterir.

YÇBT bulguları genel olarak akciğer dansitesinde artış ve azalmış akciğer dansitesi bulguları olarak sınıflandırılabilir. Artmış akciğer dansitesi olarak ortaya çıkan YÇBT bulguları nodüler anormallikler, lineer anormallikler, retiküler anormallikler, buzlu cam opasitesi ve konsolidasyon olarak alt sınıflara ayrılabilir. Azalmış akciğer opasitesi bulguları ise kistik lezyonlar, amfizem ve bronşektazi, mozaik perfüzyon ve atenüasyon, hava hapsidir (37).

2.5.4.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)

İPF tarihsel bir tanım olup, histolojisinde “olağan interstisyel pnömoni (OİP)” saptanan bir kronik fibrotik interstisyel akciğer hastalığıdır. İPF tanısı için OİP ile birlikte olan kollajen doku hastalıkları, ilaç etkisi ve çevresel maruziyet gibi giden diğer hastalıkların dışlanması gerekir (38).

Olağan interstisyel pnömonide YÇBT'de periferik ve bazal alanlarda daha belirgin retiküler (interstisyel) dansiteler, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği bulgusu saptanır. Retikülasyon alanlarındaki sentrilobüler bronşiollemlerin genişlemesi ve distorsiyonu sonucunda traksiyon bronşektazileri oluşur. İntralobüler interstisyumun kalınlaşması; parankim ile damarlar, bronşlar ve plevral yüzeyler arasında düzensiz arayüzeylere yol açar (arayüzey bulgusu). Uygun klinik bulgularla birlikte tipik YÇBT bulguları varsa biyopsi bulguları olmadan OİP tanısı konabilir (38).

ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 İPF kılavuzunda OİP paterninin radyolojik sınıflaması detaylandırılmıştır (Tablo 4) (39). Aynı kılavuz 2022 Mayıs ayında güncellenmiş olup, radyolojik sınıflamada temelde belirgin değişiklik olmamıştır. Bulgular dağılım ve YÇBT bulguları şeklinde sınıflandırılarak biçimsel bir değişiklik yapılmıştır (40).

Tablo 4. Olağan interstisyel pnömoni tanısında radyolojik sınıflama (39).

OİP	Olası OİP	Belirsiz OİP	Alternatif Tanı
Bazal ve subplevral tutulum	Bazal ve subplevral baskın, heterojen tutulum	Bazal ve subplevral baskın tutulum	BT özellikleri -Kistler -Mozaik atenüasyon -Noduller -Konsolidasyon -Baskın buzlu cam
Heterojen yerleşim	Periferik traksiyon bronşektazisi ile birlikte retiküler patern	İnce retikülasyon (hafif buzlu cam ya da yapısal bozulma ile birlikte olabilir- ‘erken OİP paterni’)	Dağılım -Üst-orta zon -Peribronşial -Perilenfatik
Bal peteği (±Traksiyon bronşektazisi)	Hafif buzlu cam	BT bulguları ya da dağılımı başka bir spesifik etiyolojiyi desteklemez	Diğer -Plevral plaklar (Asbestozis) -Dilate özofagus (SS) -Distal klaviküler erozyon (RA) -İleri derecede büyümüş lenf nodları -Plevral efüzyon ve plevral kalınlaşma (BDH, ilaçlar)

2.5.4.2. Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSIP)

Primer olarak idiopatik bir hastalık olmakla birlikte kollajen doku hastalıkları, hipersensitivite pnömonisi ve ilaç etkisinde de saptanabilen bir İİP'dir. Yaygın buzlu cam dansitelerinin olması, retiküler dansitelerin olmaması veya hafif olması, bal peteğinin olmaması veya hafif olması ve subplevral alanların korunması NSİP lehine bulgulardır.

NSIP'in sellüler ve fibrotik olmak üzere, hastalığın değişik evrelerini gösteren iki alt tipi mevcuttur. Sellüler NSIP'te baskın bulgu buzlu cam iken, fibrotik NSIP 'te baskın bulgu traksiyon bronşektazisi ve düzensiz retikülyasyondur. NSIP ve OİP paterninin subplevral ve bazal ağırlık göstermesi benzerdir; ancak anormalliklerin çevresel, eşmerkezli (konsantrik) dağılım göstermesi ve subplevral korunma NSIP için öngörüsü yüksek olan bulgulardır (41). OİP ile NSİP'yi BT bulgularına dayanarak ayırmak zor olabileceğinden, OİP lehine tipik klinik ve BT bulguları olmadığında NSİP'de tanısının güvenilir olması için cerrahi biyopsi gerekir (39).

2.5.4.3. Respiratuvar Bronşiolit ile İlişkili- İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İAH) ve Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP)

Sıklıkla sigara ilişkilendirilen akciğer hastalığı paternleridir. DİP nadiren bağ doku hastalığına, ilaç toksisitesine, toksik inhalasyonlara ve sürfaktan protein C mutasyonlarına bağlı olarak görülebilir (41). RB-İAH'da YÇBT'de tipik olarak sentrilobüler dansiteler ve eşlik eden buzlu cam dansiteleri ve peribronşolar kalınlaşmalar saptanır (39). RB-İAH'de buzlu cam dansiteleri DİP'e oranla daha az ve yama paterninde olur ve daha belirsizdir. DİP'de sentrilobüler nodüller görülmez (42).

2.5.4.4. Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP)

Birçok farklı hastalıkla birlikte görülebilen inflamatuvar ve nonenfeksiyöz bir hastalıktır. Tipik olarak periferik veya peribronşolar dağılım gösteren, alt lobları ağırlıklı tutan, buzlu cam dansitesi ile konsolidasyon arasında değişen akciğer opasiteleri saptanır (39).

2.5.4.5. Akut İnterstisyel Pnömoni (AİP)

Genellikle herhangi bir nedeninin gösterilemediği Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) ile ortaya çıkan, Hamman Rich sendromu olarak da adlandırılan idiyopatik İP 'dir (41). YÇBT'de erken eksudatif dönemde bilateral, yama paterninde buzlu cam dansiteleri izlenirken, geç organizasyon döneminde bronkovasküler demette distorsiyon ve bronşektaziler ortaya çıkar, bal peteği gelişebilir (39).

2.5.4.6. Lenfoid İnterstisyel Pnömoni (LİP)

Bağ doku hastalıkları, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) veya immünyetmezlikler ile görülen birlikte lenfoproliferatif bir hastalıktır. YÇBT 'de temel bulgu yamalı buzlu cam opasitesidir. Kistler eşlik edebilir, Sjögren hastalığı veya diğer bağ doku hastalığı varlığında LİP 'in tek bulgusu olabilirler.

2.5.4.7. İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastozis

Özellikle üst lobları ilgilendiren plevral ve parankimal fibrotik kalınlaşma ile karakterize bir hastalıktır.

2.5.4.8. İlaçlara Bağlı Akciğer Hastalıkları

Sitotoksik veya sitotoksik olmayan bazı ilaçların akciğerlere oluşturduğu akut veya kronik akciğer hasarıdır. Yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT), spesifik tanı koydurmaz ancak, ayırıcı tanı ve tedaviye yanıtı izlemde fayda verir (43). Sıklıkla yaygın/ yama tarzında konsolidasyonlar ve/veya intralobüler retiküler opasite ve septal kalınlaşmaların eşlik ettiği veya etmediği buzlu cam opasiteleri ile karakterizedir (44).

2.5.4.9. Bağ Doku Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

Diffüz veya fokal akciğer hastalığı, plevral veya perikardial anormallikler, vasküler anormallikler ve özafagial hastalık gibi çeşitli manifestasyonları vardır. Bazı olgularda akciğer tutulumu tek başınadır veya ilk bulgu olarak presente olabilir. OİP, NSİP, LİP, OP, foliküler bronşiolit ve yaygın akciğer hasarı sık izlenen paternlerdir (41).

İAH etiyojisi araştırılanların yaklaşık %15’inde etiyojik neden BDH iken, radyolojik paterni NSİP ise etiyojide BDH olma ihtimali %30’un üzerine çıkmaktadır (45).

Tablo 5: BDH’de akciğer tutulumları ve YÇBT bulgularına göre tutulum paternleri (46).

BDH	UIP	NSIP	OP	LİP	Hemoraji	Havayolu*	Nodül	Serozit
RA	+++	++	++	+	-	+++	+++	+++
SSk	+	+++	+	-	-	-	-	-
PM/DM	+	+++	+++	-	-	-	-	-
SjS	+	++	-	++	-	+	+	-
SLE	+	++	+	++	+++	-	-	+++
MBDH	+	++	+	-	-	-	-	-

*BDH: Bağ dokusu hastalıkları, YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni, MBDH: Miks bağ dokusu hastalığı, NSİP: Non-spesifik interstisyel pnömoni, OP: Organize pnömoni, PM/DM: Polimiyozit/dermatomiyozit, RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik lupus eritematoz, SjS: Sjögren sendrom, SSk: Sistemik skleroz, UIP: Usual interstisyel pnömoni, *Hava yolu hastalığı: Bronşiektazi, bronşiyal duvar kalınlaşması ve restriktif bronşiyolit*

2.5.4.10. Hipersensitivite Pnömonisi (HP)

Ekstresek allerjik alveolit olarak da bilinen, çevreden solunumla alınan çeşitli antijenik parçacıklara karşı abartılı bir bağışıklık yanıtının oluşması sonucunda ortaya çıkar. Akut ve subakut HP’de YÇBT’de tipik olarak yama paterninde veya diffüz buzlu cam dansiteleri saptanır. Kronik HP’de ise hacim kaybı, retiküler dansiteler ve bal peteği gibi akciğer fibrozisi bulguları saptanır. ATS/JRS/ALAT 2020 Hipersensitive pnömonisi kılavuzunda HP ’nin radyolojik ve histopatolojik kriterleri belirlenmiştir. Nonfibrotik HP’ de izlenen bulgular tablo olarak sunulmuştur (Tablo 6) (47).

Tablo 6: Nonfibrotik HP' nin YÇBT bulguları (47).

YÇBT paterni	Tipik HP	HP ile uyumlu
Tanım	1.Parankimal infiltrasyon bulgularından en az biri 2.Küçük hava yolu hastalığı bulgularından en az biri (Her ikisi de diffüz dağılımlı)	Nonspesifik patern
Radyolojik bulgular	Parankimal infiltrasyon -Buzlu cam -Mozaik atenüasyon Küçük hava yolu hastalığı -Sentrilobüler nodul -Hava hapsi Lezyonların dağılımı -Aksiyel: diffüz -Kraniokaudal: diffüz	Parankimal anormallikler -Uniform, ince buzlu cam opasiteleri -Kistik lezyonlar -Hava bronkogramı içeren konsolidasyon Lezyonların dağılımı -Aksiyel: diffüz (varyant; peribronkovasküler) -Kraniokaudal: diffüz (varyant; alt lob ağırlıklı tutulum)

2.5.4.11. Sarkoidoz

Nonkazeifiye granülomların varlığı ile karakterize immun aracılı bir bozukluktur. Olguların yaklaşık %90'ında mediastinal ve hiler lenf nodlarında, akciğer parankiminde tutulum olur. Hastaların %50'si tanı anında asemptomatiktir (38).

Sarkoidozda akciğer tutulumu Siltzbach tarafından direkt grafi bulgularına dayanarak sınırlandırılmıştır. Evre 0'da akciğer grafisi bulguları yoktur. Evre 1'de sadece lenfadenopatiler, evre 2'de lenfadenopatiler ile birlikte parankimal akciğer hastalığı vardır. Evre 3'de sadece parankimal hastalık, evre 4'de ise akciğer fibrozisi vardır (48).

2.5.4.12. Pnömokonyozlar

İnorganik çevresel tozların solunması ilişkili, sıklıkla uzun süreli mesleksel maruziyet sonrası gelişen akciğer hastalığıdır. Pnömokonyozların en sık YÇBT bulgusu, nodüller, fibrozis ve lenfadenopatidir. Asbest maruziyeti ile ilişkili durumlar; plevral ve perikardial hastalık (efüzyon, kalınlaşma, plaklar), akciğer fibrozisi, malign hastalıklardır (malign mezotelyoma, bronkojenik karsinom) (49).

Tablo 7: Toraks BT bulguları ve işaret ettiği klinik tablolar (26).

BT bulgusu	Klinik tablo
Alt zon baskınlığı	İPF, Asbestozis, DİP, BDH-İAH, NSİP
Orta/üst zon baskınlığı	Sarkoidoz, Silikozis, Akut HP, PLHH, Berilyozis, Ankilozan Spondilit, Kronik EP
Periferik zon baskınlığı	KOP, Kronik EP, İPF
Hiler LAP	Sarkoidoz, Silikozis, Berilyozis, Enfeksiyonlar, Maligniteler
Septal kalınlaşma	Akciğer ödemi, Malignite, İlaç toksisitesi, Pulmoner venooklüziv hastalık
Nodüller	Sarkoidoz, HP, Pnömokonyoz, RA, Malignite
Bal peteği	İPF, Asbestozis, Kronik HP, Sarkoidoz, Fibrotik NSİP, BDH-İAH
Kaviter nodüller	Granülomatöz polianjit, Mikobakteri enfeksiyonu, Malignite
Gezici opasiteler	KOP
Pnömotoraks	PLHH, LAM, Tuberoskleroz, Nörofibromatozis
Plevra tutulumu	Asbestozis, BDH-İAH, Akut HP, Malignite, Radyasyon fibrozisi
Kistler	LAM, PLHH, LİP, DİP
Buzlu cam dansiteleri	AİP, Akut EP, PAP, Kronik EP, KOP, Lenfoma, NSİP, Enfeksiyon, Hemoraji
Retiküler çizgilenme	İPF, Asbestozis, Kronik EP, Kronik HP, BDH-İAH, NSİP
Traksiyon bronşiektazisi	İPF, Son Dönem Fibrotik Hastalıklar

AİP: Akut interstisyel pnömoni, BDH: Bağ doku hastalığı, DİP: Deskuamatif interstisyel pnömoni, EP: Eozinofilik pnömoni, HP: Hipersensitivite pnömonisi, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, KOP: Kriptojenik organize pnömoni LAM: Lenfanjiyoleiomyomatozis, LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, PAP: Pulmoner alveolar proteinosis, PLHH: Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz

2.5.5. Histopatoloji

YÇBT’de kesin OİP paterni saptanmayan veya olası / belirsiz / alternatif tanı OİP saptanıp cerrahi akciğer biyopsisi yapılmayacak olan hastalarda bronkoalveolar lavaj (BAL) incelemesi düşünülmelidir (40). Video-asiste torakoskopinin (VATS) uygulanamayacağı durumlar Tablo 8’de sunulmuştur. Bu hastalarda bronkoalveolar sıvıda baskın inflamatuvar hücre tipinin saptanması İAH ayırıcı tanısını daraltmada yardımcı olur.

Tablo 8: VATS aracılı cerrahi akciğer biyopsisi kontraendikasyonları (50).

Yaş >75
Hızlı progresyon ve akut alevlenme (non-elektif cerrahi)
Düşük akciğer rezervi (FVC < % 60-70, DLCO < %35-40)
Dinlenme halinde oksijen ihtiyacı
Pulmoner hipertansiyon
Major komorbiditeler
Baskılanmış immun sistem

Olağan interstisyel pnömoni (OİP) İİP'lerin en sık görülen tipidir, olguların %60’dan fazlasını oluşturur. Biri radyolojik olarak normal görünen bölgeden, diğeri hafif ve orta hastalık görünen bölgeden olmak üzere birden fazla lobdan video torakoskop ile alınmalıdır. ATS/ERS/JRS/ALAT İPF kılavuzu 2022 güncellemesinde; transbronşial kriyobiyopsiyi (TBLC), radyolojik olarak belirsiz tip OİP olan hastalarda histopatolojik tanı koymak için, uygulama ve yorumlama deneyimi olan tıp merkezlerinde, cerrahi biyopsiye kabul edilebilir bir alternatif olarak görülmesini önermiştir (koşullu öneri, çok düşük kanıt düzeyi) (40). OİP patolojik olarak aşağıdaki bulgular ile karakterizedir:

1. Akciğerde yapısal hasar, subplevral ve paraseptal bölgelerde belirgin fibrozis (± mikroskopik bal peteği)

2.Fibrotik alanların yanı sıra yama tarzı sağlam akciğer dokularının görülmesi (uzaysal heterojenite)

3. Fibrotik alanlarda eski fibroz ile birlikte yeni fibroblastik odaklarda görülmesi (temporal heterojenite)

4. OIP ile uyumlu olmayan histopatolojik bulguların yokluğu (granülom, hiyalen membran, organize pnömoni, hava yolu merkezli fibroz ve yoğun inflamasyon)

Akciğer biyopsi incelemesinde yukarıda belirtilen dört özelliğin hepsi birlikte varsa histopatolojik olarak “kesin UIP paterni” denir (27, 51, 52).

Subplevral tutulum olmaması NSİP’i UIP’den ayırmada yardımcıdır. Histopatolojik olarak temporal heterojenite ile karakterize olan UIP’nin aksine NSİP’de interstisyel fibrozis ve inflamasyon diffüz ve uniformdur. NSİP paterninde fibroblastik odaklar ve bal peteği görünüm yoktur (53).

2.6. Tedavi

2.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi

İnterstisyel hastalık tanısı konulduktan sonra klinisyen hastasıyla hastalığın seyri, tedavi ve takip önerilerini paylaşabilmelidir. Bu durum hastanın tedaviye uyumu için oldukça önemlidir. Tanısal süreçte yapılan tetkik, cerrahi ve cerrahi olmayan girişimsel işlemlerin maliyeti gözönüne alındığında, tedavi ve takip süresinin hastaya doğru aktarılabilmesi en kritik adımdır, bunun etkin olarak sağlanabilmesi için hasta başına yeterli muayene süresi sağlanmalıdır.

İlaç ilişkili interstisyel hastalıkta, çevresel ve mesleki interstisyel hastalıklarda (HP, pnömokonyozlar) etyolojideki etkenden uzaklaşma sağlanmalıdır. PLHH, DİP ve RB-İAH ve İPF gibi interstisyel hastalıkların etiyolojisinde sigara önemli rol oynamakta olup PLHH, DİP ve RB-İAH sigaranın kesilmesi hastalığın tedavisi için yeterli olabilmektedir (34).

Sarkoidozda, spontan remisyon oranları yüksektir. Bu nedenle evre I, II, III’te asemptomatik olgular farmakolojik tedavi öncesi izlenip, klinik, radyolojik veya SFT ’de bozulma olduğunda farmakolojik tedavi düşünülmelidir (34).

İPF’de istirahat anında hipoksemi ve egzersiz sonrasında desatürasyon (6 DYT sırasında $SaO_2 \leq 88\%$) prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir, yaşam kalitesini arttırdığı için İPF’li hastalarda kullanılması önerilmektedir (27, 54-57).

Pulmoner rehabilitasyon, psikososyal yardım, hastalık hakkında bilgilendirme eğitim ve beslenme önerileri, İPF hastalarının yaşam kalitesini arttıran destek tedavilerdir (58).

Radyolojik veya histopatolojik olarak UIP veya fibrotik NSIP tanısı konulan hastalar; akciğer fonksiyonlarından bağımsız olarak nakil merkezine refere edilmelidirler (59). İPF’li hastalarda transplantasyon sonrası 5 yıllık sağkalım yaklaşık %50’dir (60).

Sarkoidoz, romatizmal hastalık veya pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olan hastalar ve New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıfı III - IV (minimal eforla veya istirahatte semptomatik) ilerleyici solunum yetmezliği olan hastalar da en kısa sürede nakil merkezine yönlendirilmelidir (59).

Tablo 9: İAH ve akciğer nakli merkezine yönlendirme kriterleri (59).

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Akciğer fonksiyonlarına bakılmaksızın, histopatolojik veya radyolojik olarak usual interstisyel pnömoni (UIP) tanısı veya fibrotik NSIP olması2. FVC’nin $< 80\%$ veya karbonmonoksit difüzyonu (DLCO)’nun $< 40\%$ olması3. Akciğer hastalığına bağlı dispne veya fonksiyonel kısıtlılık olması4. Sadece efor ile olsa bile oksijen ihtiyacı olması5. Enflamatuvar interstisyel akciğer hastalığında uygun medikal tedavi sonrası dispne, oksijen ihtiyacı ve akciğer fonksiyonlarında düzelme olmaması |
|---|

2.6.2. Farmakolojik Tedavi

İnterstisyel akciğer hastalıklarında farmakolojik tedavide temelde anti-inflamatuvar ve antifibrotik tedaviler kullanılmaktadır.

İPF dışı fibrotik İAH ’da hastalığın seyri değişken ve belirsizdir. UIP paterni gösteren fibrotik İAH tablolarında mortalite İPF ile benzerlik gösterebilmektedir.

Fibrozisin inflamasyon sonucu geliştiği olgularda ilk seçenek tedavi steroidler ve immunsupresiflerdir (61). Kollajen doku hastalığı ilişkili İAH' da genellikle steroidler ile birlikte immunsupresif ajanlar kullanılırken, KDH-İAH dışındaki grupta steroide yeterli yanıt alınamazsa veya dozu azaltılamazsa ikinci bir immunsupresif tedavi planlanabilir. İmmunsupresif tedavide siklofosfomid, azatioprin, mikofenolat mofetil, rituksimab, tosilizumab ve metotreksat gibi ajanlar kullanılmaktadır.

İPF'de tedavide hastalık progresyonunu ve fonksiyonel kaybı yavaşlatan antifibrotik ajanlar kullanılmaktadır. Günümüzde İPF tedavisi için onay almış iki ilaç pirfenidon ve nintedanibdir.

Pirfenidonun etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte TGF- β yolağını inhibe ederek, fibroblastların proliferasyonunu ve miyofibroblastlara diferansiyasyonu engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir (62). FVC $\geq$ %50, DLCO $\geq$ %30 olan hafif ve orta düzeydeki olgularda 2400-2403 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Hedef doza 267 mg'lık kapsül formunda günde 3x3 ile, 200 mg'lık tablet formunda 4x3 ile ulaşılmaktadır. Ağır böbrek (kreatinin klirensi <30 mL/dk) ve karaciğer yetersizliği olanlarda kullanılmamalıdır. Bu nedenle tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonları ilk 3 ayda ayda bir, sonrasında 3-6 aylık aralıklarla kontrol edilmelidir (63).

Nintedanib; tirozin kinaz inhibitörüdür. Pulmoner fibrozis patogenezinde yer alan platelet-derive büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) inhibe ederek etki eder (64). Nintedanib kullanım dozu günde iki kez 150 mg'dır. Tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve tedavi başlangıcından itibaren ilk 6 ayda; 2. ve 4. haftalarda daha sonra ayda bir kez tekrarlanmalıdır ve tedavi süresinde 3-6 aylık aralarla izlenmelidir.

Pirfenidonun fotosensitivite yan etkisi nedeni ile güneş ışığına maruziyeti fazla olan hastalar için nintedanib, nintedanibin kanama yan etkisi nedeni ile antikoagülan tedavi kullanan hastalar için pirfenidon tercih edilebilir.

2.7. Akut Solunum Yetmezliği

Akciğerlerle kan arasındaki gaz alışverişinde (oksijen-karbondioksit) akut bozulma sonucunda PaO₂ in 60 mmHg nın altında ve/veya PaCO₂ in 45 mmHg nın üzerinde olması veya artan solunum çabası (örneğin; solunum kaslarının kullanılması, takipne) solunum yetmezliği olarak değeriendirilir.

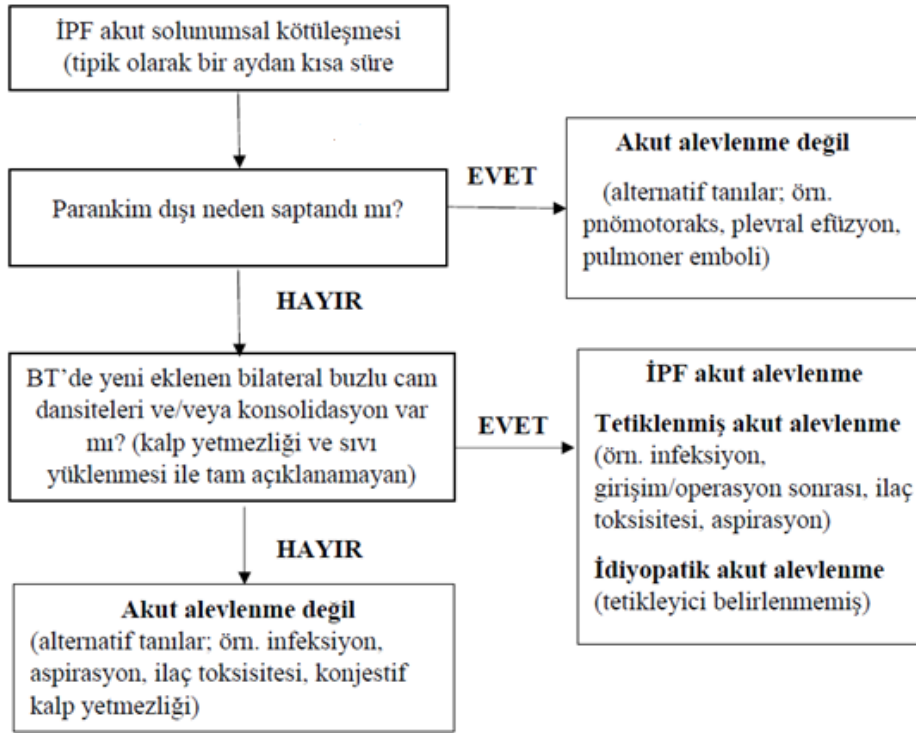
Akut solunum yetmezliği patofizyolojik olarak; hipoksemik solunum yetmezliği (Tip 1), hiperkapnik solunum yetmezliği (Tip 2), perioperatif solunum yetmezliği (Tip 3) ve şoka bağlı solunum yetmezliği (Tip 4) olarak sınıflandırılır (65).

İAH'da akut solunum yetersizliğinin ilk evresinde alveolar hipoveilasyon ve hiperkapni sık olmayıp, bu durumun solunum işinin artmasına solunum kaslarının adaptasyonu olduğu düşünölmektedir. Daha ileri evrede kas yorgunluğu gelişerek karbondioksit retansiyonu olabilmektedir (66).

2.8. Akut Alevlenme

Akut alevlenme İPF hastalarında mortalitenin %30-40'ından sorumludur (67). İPF tanısı almış olan bir hastada, son bir ay içinde nefes darlığında artış, radyolojik olarak zemindeki UIP görünümü üzerine yeni gelişen bilateral buzlu cam dansiteleri ve/veya konsolidasyon görünömleri akut alevlenmeyi düşöndürür (2,68,69). Akut alevlenme tanısı için, pnömotoraks, plevral efüzyon ve pulmoner emboli gibi parankim dışı nedenlerin ve izole kalp yetmezliği ya da aşırı sıvı yüklenmesi dışlanmalıdır (70).

Düşök FVC değerieleri akut alevlenme için tanımlanmış en tutarlı risk faktörüdür (2). İPF dışı interstisyel akciğer hastalıklarında da akut alevlenme görölebilse de tanı ölçütlerini bu grubu da kapsayacak şekilde genişletmek için yeterli veri yoktur (71).



Şekil 2. İPF akut alevlenmesinde tanı algoritması (2).

2.9. Progresif Fibrotik İntersisyonel Akciğer Hastalığı (PF-İAH)

Altta yatan tanıya yönelik optimal tedaviye rağmen progresyon gösteren fenotiptir. PF-İAH'da standart tanı kriterleri yakın zamana kadar olmayıp klinik çalışmalar ile geliştirilen 2020 yılında ATS tarafından yayınlanan rapora göre değerlendirilmekteydi (72). ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 IPF kılavuzu güncellemesinde ise tanı kriterleri belirlenmiş olup; radyolojik olarak pulmoner fibrozis kanıtı olan, İPF dışında etiyolojisi bilinen veya bilinmeyen İAH'ı olan bir hastada, alternatif bir açıklama olmaksızın son bir yıl içinde ortaya çıkan aşağıdaki üç kriterden en az ikisi olarak tanımlanmıştır (40):

1. Kötüleşen solunum semptomları
2. Hastalığın ilerlemesinin fizyolojik kanıtı (aşağıdakilerden biri)
 - a. Son 1 yıl içinde FVC'de %5 'den fazla düşüş olması
 - b. Son 1 yıl içinde DLCO'da %10'dan fazla düşüş olması

3. Hastalığın ilerlemesinin radyolojik kanıtı (aşağıdakilerden bir veya daha fazlası):

- a. Traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazinin yaygınlığı veya ciddiyeti
- b. Traksiyon bronşektazisi ile yeni buzlu cam opasitesi
- c. Yeni ince retikülasyon
- d. Retiküler anormallikte artış, retikülasyonda kabalaşma
- e. Yeni veya artmış bal peteği görünümü
- f. Lober hacim kaybında artış

Fibrotik progresyon gösteren İPF' de 5 yıllık mortalite %70-80, NSIP'de %20, romatoid artrit ilişkili İAH 'da %39 iken; sistemik skleroz ilişkili İAH'da 10 yıllık mortalite %34-46, fibrotik HP de ise %20-50'dir (72).

İPF' de hastalık seyri boyunca antifibrotik ajanlar kullanılırken, HSP, KDH-İAH, sınıflandırılmayan tip İAH'larda progresyon için düşük riskli olan, klinik olarak stabil hastalarda başlangıçta izlem, progresyon halinde immunmodülatuar tedavi önerilir. İPF dışı PF-İAH'da tedaviye rağmen progresyon olduğunda antifibrotik tek başına veya immunmodülatuar ilaçla kombine olarak kullanılabilir (73). Ancak mikofenalat mofetil dışındaki immünosupresif ajanlarla birlikte antifibrotik ajanların güvenliği ve etkileşim profili hakkında sınırlı veri mevcuttur (72).

Oksijen tedavisi, hipoksiyi tedavi etmek ve hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon ve kardiyovasküler morbidite gelişimini (veya yavaş ilerlemesini) önlemek için kullanılır (74).

İntersisyel akciğer hastalıklarında takipte farmakolojik tedaviye ek olarak gastroözofagial reflü hastalığı, pulmoner hipertansiyon, depresyon ve uykuda solunum bozuklukları gibi eşlik eden komorbiditelerin yönetimi sağlanmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tipi ve Yeri

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Aralık 2020 ile Aralık 2021 tarihleri arasında prospektif olarak yürütülmüştür. 14/12/2020 tarih ve 2020-34 dosya numarası ile KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

3.2. Araştırma Metodu

Klinik, prospektif, kesitsel, gözlemsel ve tanımlayıcı olan bu çalışma etik kurul onayının ardından 12 ay süre ile KTÜ Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uygulanmıştır. Çalışmaya göğüs hastalıkları servisinde yatırılarak takip edilen, en az 15 dakika süreyle ≥ 10 L/dk akış hızında oksijen takviyesine rağmen $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg olan / artan solunum çabası (örneğin; solunum kaslarının kullanılması) bulunan hastalar ve solunum yetmezliği dışı nedenler ile yatırılan İAH tanı/öntanılı dahil edilmiştir. Çalışma amacıyla hastalara rutin tanısal tetkikler haricinde, özel muayene, tetkik, tedavi veya başka bir tıbbi işlem/girişim yapılmamıştır.

ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 IPF kılavuzu Mayıs 2022'de güncellenmesine rağmen veri toplama süresinde (Aralık 2020 ile Aralık 2021) tanısal değerlendirmeler 2018 yılı kılavuz önerilerine göre yapılmıştır.

Akut solunum yetmezliği etyolojisi araştırılırken ayırıcı tanıdaki yaklaşımda BMC Pulmonary Medicine dergisinde de yayınlanan "Management of Acute Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights" kılavuzunda yer alan tanısal algoritmalar kullanılmıştır (5):

1. Klinik olarak pulmoner emboli şüphesi olan hastalardan D-dimer testi pozitif olanlara Toraks BT anjiyografi ile ek değerlendirme yapılmıştır.
2. Konjestif kalp yetmezliği / volüm yüklenmesi olan hastalarda; öncelikle akciğer radyografi bulguları kaydedilip (örneğin; Kerley B çizgileri, kardiyomegali, bilateral plevral efüzyon), pro-BNP çalışılmıştır. Endikasyon dahilinde ekokardiyografi ile ek değerlendirme yapılmıştır.

3. Enfeksiyon şüphesinde; tam kan sayımı, CRP, PCT, balgam ve kan kültürü çalışılmıştır. İnfluenza döneminde İnfluenza PCR ile tetkik yapılmıştır.
4. Sağlık Bakanlığı Covid rehberi önerileri doğrultusunda uygun klinik ve radyolojik bulguları olan hastalarda SARS CoV-2 PCR testi yapılmıştır.
5. Tanısal gereklilik halinde hastalar bronkoalveolar lavaj ile değerlendirilmiştir.
6. İlaç ilişkili akciğer toksisitesi düşünülen olgularda, ilaçlar ‘<https://www.pneumotox.com/>’ aracılığı ile araştırılmıştır.
7. Diffüz alveolar hemoraji düşünülen olgularda tam kan sayımı takibi yapılmış, toraks tomografisi ile tetkik edilmiştir. Gereklilik halinde hastalar bronkoalveolar lavaj ile değerlendirilmiştir.
8. Tanımlanabilir bir neden bulunmadığında primer hastalığın alevlenmesi olarak tanımlanmıştır.

Hastalar yatış nedenlerine göre gruplandırılarak (primer hastalık alevlenmesi, fibrotik progresyon, pnömoni, PTE, İAH araştırma) demografik özellikleri, solunum fonksiyon testleri ve biyokimyasal parametre düzeyleri değerlendirilmiştir.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 sürümü kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodları (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanılmıştır. Çalışmada gruplandırılmış değişkenlerde farklılığın ortaya konulması için Ki-kare testi kullanılmıştır. Araştırmanın değişkenleri ile ilgili normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş ve verilerin normal dağılım gösterdiği saptanmıştır. Normal dağılım gösteren verilerin değişkenlere ait grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında iki grup için t-testi, üç veya daha fazla grup için One-way ANOVA testi kullanılmıştır. Çalışmamızda nicel verilerin gruplandırılmış değişkenlere göre karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmaya %45'i kadın ve %55'i erkek olmak üzere toplam 109 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşları $65,80 \pm 10,52$ yıldır. Ortalama BMI oranı $28,93 \pm 5,31$ kg/cm² bulunmuştur. Hastaların demografik verileri ve eşlik eden komorbiditeleri Tablo 10' da sunulmuştur.

Tablo 10. Hastaların demografik verileri

	N	%
Cinsiyet		
Kadın	49	45
Erkek	60	55
BMI		
Normal kilolu (18,50-24,99 kg/cm ²)	25	22,9
Kilolu (25,00-29,99 kg/cm ²)	43	39,4
Obez ($\geq 30,00$ kg/cm ²)	41	37,6
Tütün ürünleri maruziyeti		
Hiç içmemiş	59	54,1
Aktif içici	21	19,3
Eski içici/ bırakmış	29	26,6
Toplam	109	100
Komorbite varlığı		
Komorbite	84	77,1
HT	50	45,9
DM	27	24,8
Koroner arter hastalığı	19	17,4
Kanser	12	11
Eşlik eden kronik akciğer hastalığı		
Kronik akciğer hastalığı	34	31,2
KOAH	13	11,9
Astım	9	8,3
Tüberküloz öyküsü	5	4,6
Geçirilmiş PTE/VTE öyküsü	4	3,7
OSAS	2	1,8
Akciğer kanseri	2	1,8
Diğer	2	1,8

Hastalarda öksürük %48,6, balgam %15,6, ateş %6,4 ve dispne %82,6 oranında bulunmaktadır (Tablo 11) Hastaların solunum seslerinde ral %67,9, ronkus %7,3 ve frotman %0,9 oranında bulunmuştur. Yıllık grip aşısı yaptıran hasta oranı %20,2 ve pnömokok aşısı yaptıran hasta oranı %23,9 olarak saptanmıştır. Hastalarda exitus oranı %3,7 olup, exitus sebebi olarak ani kardiyak arrest ve sepsis bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların semptom ve ilaç kullanımı ile ilgili bilgileri

	N	%
Solunumsal Şikayet		
Öksürük	53	48,6
Balgam	17	15,6
Ateş	7	6,4
Dispne	90	82,6
Diğer	17	15,5
Kullanılan İlaç		
Pirfenidon	5	4,6
Nintenamid	2	1,8
Kortikosteroid	19	17,4
Azatiopürin	3	2,8
Anti-TNF	1	0,9
Asetilsalisik asit	22	20,2
Statin	22	20,2
Kemoterapik ajan	5	4,6
Aşı Durumu		
Yıllık grip aşısı	22	20,2
Pnömokok aşısı	26	23,9
Exitus		
Exitus gelişimi	4	3,7

Hastalarda vücut ısısı ortalaması $36,48 \pm 0,44$, nabız ortalama $85,31 \pm 17,27$, solunum sayısı ortalama $21,77 \pm 10,51$, sistolik TA ortalama $121,07 \pm 16,25$, diastolik TA ortalama $76,69 \pm 9,48$ ve periferik oksijen saturasyonu yüzdesi ortalama $91,12 \pm 7,11$ olarak bulunmuştur. Son 1 yıl içinde hastaların %61,5'ine solunum fonksiyon testi yapılmıştır. Solunum testi yapılan hastalarda FVC ortalama $81,27 \pm 25,02$, FEV1 ortalama $92,04 \pm 26,75$, FEV1/FVC oranı ortalama $88,33 \pm 11,61$ ve DLCO ortalama $50,08 \pm 31,12$ olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki tüm gruplara ait ortalama laboratuvar verileri Tablo 12'te sunulmuştur.

Tablo 12. Laboratuvar ile ilgili sonuçlar

	N	ort±std
Lökosit	109	8430,45±3411,94
Eozinofil (%)	109	2,38±1,83
Eozinofil	109	181,43±186,48
Monosit (%)	109	8,05±6,51
Monosit	109	612,04±276,08
Trombosit	109	236128,447±3742,80
Lenfosit (%)	109	24,04±10,49
Lenfosit	109	1760,59±1052,72
Hematokrit	109	43,51±39,92
CRP	107	35,52±76,15
PCT	62	1,29±5,49
D-dimer	84	1,49±2,04
ProBNP	22	757,86±1288,71
Kreatin	106	0,88±0,30
Total ıgE	65	621,60±2965,70
Sedimantasyon	95	29,10±23,78
Ph	79	7,37±0,05
pcO ₂	80	45,00±8,03
pO ₂	80	37,48±17,94
SaO ₂	80	58,74±24,19

Tablo 13. Mikrobiyolojik inceleme ile ilgili sonuçlar

		N	%
Kan kültürü	Üreme yok	12	11
	Bakılmamış	94	86,2
	Üreme var	3	2,8
Balgam kültürü	Üreme yok	7	5,5
	Bakılmamış	87	78,9
	Üreme var	15	13,8
BAL	Üreme yok	29	25,7
	Bakılmamış	59	54,1
	Üreme var	21	19,3
İnfluenza PCR	Negatif	1	0,9
	Bakılmamış	108	99,1
CMV PCR	Negatif	2	1,8
	Bakılmamış	107	98,2
PCP PCR	Negatif	2	1,8
	Bakılmamış	107	98,2
İdrarda legionella antijeni testi	Negatif	3	2,7
	Bakılmamış	106	97,3
SARS-CoV-2 PCR	Negatif	102	92,7
	Bakılmamış	7	6,4
Son 6 ay içinde yapılmış pozitif			
SARS-CoV-2 PCR test sonucu		28	25,7

Hastaların %2,8'inin kan, %13,8'inin balgam ve %19,3'ünün bronkoalveolar lavaj kültüründe mikrobiyolojik üreme varlığı saptanmıştır. Hastalarda son 6 ay içinde yapılmış SARS-CoV-2 pozitif test sonucu varlığı %25,7'dir (Tablo 13).

Akciğer grafisi bulgularına göre hastaların %6,4'ünde kardiyomegali, %2,8'inde bilateral pleural efüzyon, %2,8'inde Kerley B çizgileri, %11,1'inde konsolidasyon ve %72,5'inde bilateral retikülasyon artışı varlığı saptanmıştır.

Hastaların %38,5'i Toraks BT anjiyografi ile tetkik edilmiş olup, %14,3 oranında PTE saptanmıştır. Akut dönemde Toraks BT bulgularına göre hastaların %27,5'inde bilateral buzlu cam görüntüsü, %11,1'inde konsolidasyon ve %1,9'unda atelektazi varlığı saptanmıştır (Tablo 14).

Hastaların %8,3'ü Doppler ultrasonografi ile tetkik edilmiştir. Doppler ultrasonografi ile tetkik edilen 9 hastadan %11,1'inde DVT varlığı saptanmıştır. Ekokardiyografik bulgulara; 94 hastanın %1'inde sağ boşluk dilatasyonu ve %69,1'inde kalp kapağı patolojisi saptanmıştır (Tablo 15). Ejeksiyon fraksiyonu $58,15 \pm 11,34$ (ort $\pm$ std) ve ortalama sistolik pulmoner arter basıncı $28,75 \pm 10,30$ (ort $\pm$ std) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 14. Radyolojik bulgular ile ilgili sonuçlar

	N	%
Akciğer grafisi		
Kardiyomegali	7	6,4
Bilateral pleural efüzyon	3	2,8
Kerley B çizgileri	3	2,8
Konsolidasyon	12	11,1
Bilateral retikülasyon artışı	79	72,5
PTE anjiyografi		
PTE varlığı	6	14,3
Toraks BT		
Bilateral buzlu cam	30	27,5
Konsolidasyon	12	11,1

Tablo 15. Alt ekstremitte venöz doppler USG ve EKO bulguları ile ilgili sonuçlar

	N	%
Doppler ultrasonografi	9	8,3
USG de DVT varlığı	1	11,1
Ekokardiyografi	94	86,2
Sağ boşluk dilatasyonu (n=94)	1	1
Kalp kapağı patolojisi (n=94)	65	69,1

Cerrahi operasyon durumu ile ilgili yapılan değerlendirmede hastaların son 1 yılda %1,8'inin toraks cerrahisi dışı operasyon geçirildiği görülmüş olup cerrahi sonrası primer hastalığın alevlenmesi veya akut solunum yetmezliği gelişmediği kaydedilmiştir.

Hastalara uygulanan solunum destek sistemlerine bakıldığında %24,7 standart nasal kanül, %2,75 oronasal maske, %3,6 rezervuarlı maske, %1,82 yüksek akım oksijen tedavisi, %2,7 NIMV ve %0,9 IMV kullanıldığı saptanmıştır.

Hastaların %45'ine yatışı sırasında invaziv işlem için solunumsal açıdan stabil döneme girildiğinde tanısal işlem uygulanmıştır. Hastaların %39,4'üne bronkoalveolar lavaj, %4,6'sına bronkoskopik transbronşial akciğer biyopsisi, %0,9'una transtorasik akciğer biyopsisi ve %3,7'sine endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) yatışı sırasında uygulanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastalar tanısal süreçleri tamamlandığında nihai tanıya %53,2 oranında fleksible bronkoskopi, %33,9 klinik -radyolojik, %3,7 cerrahi, %6,4 EBUS ve %1,8 transtorasik akciğer biyopsisi ile ulaşıldığı saptanmıştır.

Akut solunum yetmezliği, İAH araştırma ve fibrotik progresyon gruplarına göre solunum fonksiyon değerlendirmesi ile ilgili parametre ortalamaları arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda akut solunum yetmezliği ile başvuran 45 hastanın %37,8'inde idiopatik pulmoner fibrozis, %22,2'sinde kollajen doku hastalığına sekonder İAH, %15,5'inde hipersensitive pnömonisi ve %13,3'ünde ilaç ilişkili-İAH varlığı saptanmıştır.

Tablo 16. Akut solunum yetmezliğinin sebebi ile ilgili bilgiler

	N	%
Pulmoner enfeksiyon	22	48,9
Primer hastalık alevlenmesi	11	24,4
Pulmoner tromboemboli	6	13,3
Konjestif kalp yetmezliği	4	8,9
Fibrotik progresyon	2	4,4
Diğer	8	17,8

Hastalarda akut solunum yetmezliği %48,9 oranında pulmoner enfeksiyon, %24,4 oranında primer hastalık alevlenmesi, %13,3 oranında PTE ve %8,9 oranında konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişmiştir (Tablo 16).

Hastaların hastanede yatış nedeni ve verilen tedaviler Tablo 17’ de sunulmuştur.

Tablo 17. Yatış nedeni, verilen tedavi ve hasta takibi ile ilgili bilgiler

	N	%
Yatış Nedeni		
İAH araştırma	58	53,2
Steroid başlanması ile yan etki izlemi	12	11
Fibrotik progresyon	10	9,2
Yan etki nedeni ile tedavi değişimi	2	1,8
Verilen Tedavi		
Sistemik steroid tedavisi	67	61,5
Antikoagülan tedavi	55	50,5
Antibiyoterapi	22	20,2
Diüretik tedavi	8	7,3
Pozitif inotrop	5	4,6
Hasta Takibi		
Yoğun bakım ünitesi nakil ihtiyacı	6	5,6

Tablo 18. Primer hastalık alevlenmesi, Fibrotik progresyon, İAH araştırma gruplarının demografik Özelliklere Göre Karşılaştırılması

		Primer hastalık alevlenmesi	Fibrotik progresyon	İAH araştırma	p*
Yaş (ort±std)		61,09±13,28	61,60±8,61	64,82±10,86	0,459
		n (%)	n (%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	6 (54,5)	7 (70,0)	22 (37,9)	0,129
	Kadın	5 (45,5)	3 (30,0)	36 (62,1)	
	Toplam	11 (100)	10 (100)	58 (100)	
Sigara öyküsü	Var	3 (27,3)	3 (30,0)	29 (50,0)	0,236
	Yok	8 (72,7)	7 (70,0)	29 (50,0)	
	Toplam	11 (100)	10 (100)	58 (100)	
Eşlik eden komorbidite	Var	7 (63,6)	5 (50,0)	45 (77,6)	0,158
	Yok	4 (36,4)	5 (50,0)	13 (22,4)	
	Toplam	11 (100)	10 (100)	58 (100)	
Eşlik eden kronik akciğer hastalığı	Var	1 (9,1)	3 (30,0)	19 (32,8)	0,284
	Yok	10 (90,9)	7 (70,0)	39 (67,2)	
	Toplam	11 (100)	10 (100)	58 (100)	

*p≤0,05 istatistiksel farklılık bulunmaktadır. Var (Aktif kullanan +bırakmış)

Primer hastalık alevlenmesi, fibrotik progresyon ve İAH araştırma grupları arasında yaş ortalamalarının farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0,05). Cinsiyet, sigara öyküsü, eşlik eden komorbidite ve eşlik eden kronik akciğer hastalığı oranları primer hastalık alevlenmesi, fibrotik progresyon ve İAH araştırma grupları arasında farklılık göstermemiştir (Tablo 18) (p>0,05).

Tablo 19. Biyokimyasal Parametre Değerlerinin Primer hastalık alevlenmesi, Fibrotik progresyon, İAH araştırma, Pnömoni ve PTE gruplarına Göre Karşılaştırılması

	Primer hastalık alevlenmesi		Fibrotik progresyon		İAH araştırma		Pnömoni		PTE		p*
	n	ort±std	N	ort±std	N	ort±std	N	ort±std	N	ort±std	
D-dimer	9	1,60±1,44	9	0,81±0,67	40	1,06±1,14	5	3,2±45,60	6	5,07±5,56	0,002*
CRP	11	33,04±51,67	10	55,68±139,08	56	9,45±15,71	6	19,8±16,92	6	64,63±59,48	0,026*
Lökosit	11	7490±4413,30	10	7292±2669,6	58	8012,75±2604,35	6	10021,66±5549,7	6	11141,66±2711,2	0,070
Eozinofil	11	131,73±115,5	10	103,6±84,5	58	225,31±225,1	6	210±144,6	6	144,33±155,3	0,283
Monosit	11	456,36±182,9	10	446±267,2	58	664,48±247,1	6	803,33±308,06	6	873,33±506,9	0,001*
Total ıgE	7	20,0±18,67	4	31,62±12,91	41	228,46±428,31	4	314,55±561,1	4	339,5±547,5	0,561

*p≤0,05 istatistiksel farklılık bulunmaktadır.

6. TARTIŞMA

Akut solunum yetmezliği (ASY), solunum fonksiyonunun birkaç günlük bir süre içinde akut ve hızlı bir şekilde bozulmasıdır (75). 1997 yılında Akira ve ark. tarafından İPF alevlenmelerine bağlı akut solunumsal kötüleşme tanımı; başvurudan önceki ay içinde dispnenin subjektif kötüleşmesi, görüntüleme ile yeni buzlu cam opasiteleri veya konsolidasyon, PaO₂'de >10 mmHg düşüş ile hipoksemi ve akciğer enfeksiyonu, pulmoner emboli (PE), konjestif kalp yetmezliği (KKY) veya pnömotoraks varlığının olmaması olarak yapılmıştır (76). Collard ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan Uluslararası Akut Alevlenme Çalışma Grubu (International Multidisciplinary Working Group) raporunda idiyopatik pulmoner fibrozisin (İPF) akut alevlenmesinde, pulmoner enfeksiyonun dışlanması gerekliliği kaldırılmıştır (2). İPF dışı interstisyel akciğer hastalıklarında da akut alevlenme görülebilse de tanı ölçütlerini bu gruba da kapsayacak şekilde genişletmek için yeterli veri yoktur (3). Çalışmamızda mevcut akut alevlenme tanımı, diğer İAH alt tipleri için uygulanarak “primer hastalığın alevlenmesi” adıyla sınıflandırılmıştır.

İAH'ın doğal seyri, genellikle sinsi ve yavaş ilerleyen kronik solunum yetmezliği gelişimine doğru iken, daha nadiren altta yatan İAH'ın akut kötüleşmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. İPF hastaları üzerinde yürütülen prospektif bir çalışma, kronik solunum yetmezliği gelişiminin ve yüksek oksijen akışı ihtiyacının, SFT' den bağımsız olarak daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (77). Daha kötü prognozlu ve akut alevlenmelerle karakterize olan İAH'lar, örneğin İPF, daha yüksek oranda ve daha erken kronik solunum yetmezliği oluşumu göstermektedir (78, 79). Çalışmamız süresince, bir yıllık takipte, exitus gelişen dört hastanın üçünde servis yatışı öncesi kronik solunum yetmezliği tanısı ile oksijen tedavisi aldığı kaydedilmiştir.

Birçok çalışma AE-İAH için birleştirici risk faktörlerini belirlemeye çalışmıştır. Ancak sonuçların genellikle tutarsız olduğu belirtilmiştir (80). Collard ve ark. tarafından IPF hastalarında; FVC, DLCO, altı dakika yürüme testi ölçümlerinde düşüklük olması, pulmoner hipertansiyon, tanı anında hipoksi, artmış dispne ve FVC

seyrinde düşüş izlenmesinin alevlenme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (2). İPF dışı İAH' da akut alevlenmeyi inceleyen çalışmalarda; FVC, BMI, total akciğer kapasitesi, DLCO ve parsiyel oksijen basıncı AE'nin bağımsız öngörücüleri olarak saptanmıştır (81, 82, 83). Awano ve ark. tarafından yapılan İPF akut alevlenmeli hastalardan oluşan çalışmada düşük kilolu grubun daha yüksek, obez grubun ise daha düşük mortaliteye sahip olduğu saptanmıştır (84). Qiu ve ark. tarafından İPF akut alevlenmesi için risk faktörleri araştırılmış, yapılan çalışmada BMI ilişkili bulunmamıştır (85). Çalışmamızda ise primer hastalık alevlenmesi varlığının hastaların normal kilolu, kilolu ve obez olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gruplar arasında farklılık gösterdiği bulunmuş; normal kilolu hastaların %12, kilolu hastaların %14 ve obez hastaların %4,9'unda primer hastalık alevlenmesi varlığı tespit edilmiştir.

İdiyopatik pulmoner fibrozlu birçok hasta pulmoner enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatırılır. Çalışmamızda solunum yetmezliği ile yatırılan hastaların %48,9'unda pulmoner enfeksiyon varlığı tespit edilmiştir. Yamazaki ve ark tarafından yapılan çalışmada, altı yıllık takipte 48 İPF hastasının hastane başvuruları incelenmiş, toplum kökenli pnömoninin aksine, etken patojenlerin esas olarak gram negatif bakterilerden oluştuğu görülmüş, İPF'li hastalarda pulmoner enfeksiyona bağlı 30 günlük ve hastane mortalite oranlarını sırasıyla %14,5 ve %18,7 olarak tespit etmişlerdir (86). Moghoofei ve ark. ise 67 İPF hastası ile yürüttükleri çalışmada %17,9'u viral enfeksiyon, %10,4'ü bakteriyel enfeksiyon ve %59,7'si koenfeksiyon birlikteliği saptamışlar, enfekte/koenfeksiyonlu hastalarda artmış AE-İPF, artan ölüm insidansı ve mortalite riskini göstermiştir (87).

Çalışmamızda yapılan bronkoalveolar lavaj (BAL) kültürlerinde mikrobiyolojik üreme varlığı bulunmuştur. BAL kültüründe hastaların %19,3'ünde üreme tespit edilmiştir. Molyneaux ve ark. tarafından yapılan çalışmada BAL kültüründe *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli* ve *Rhizobium radiobacter* varlığı tanımlanmıştır. Yapılan bir araştırmada BAL kültüründe tespit edilen spesifik *Streptococcus* ve *Staphylococcus*'un nispi bolluğu ile hastalığın ilerlemesi arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Araştırmada hastaları

bakteriyel yoğunluğa göre yüksek ve düşük sayılarına sahip kohortlara ayırdıklarında hayatta kalmada açık farklılıklar saptamışlardır. Bununla birlikte, bu gözleme rağmen, birkaç hastada istatistiksel anlamlılık eşiğinin üzerinde bakteri seviyeleri bulunmuştur. Bu durum bakteriyel yoğunluğun tek başına hastalık ilerlemesini net bir biçimde açıklayamayacağı sonucunu ortaya koymuştur (88).

Çalışmamızda İAH tanılı olgularda akut solunum yetmezliği ilişkili faktörler incelenmiştir. Araştırmaya dahil edilen 109 hasta bireyin %55'i erkek ve yaş ortalaması $65,80 \pm 10,52$ olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada erkeklerin ve yaşlı bireylerin İAH geliştirme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (89). İnterstisyel anormallikleri olan hastalar ile yürütülen diğer iki çalışma, İAH varlığı ile artan yaşın pozitif ilişkili olduğunu bulmuştur (90, 91). Birkaç çalışma, fibrozisli İAH insidansının erkeklerde daha yüksek olduğunu ve ileri yaşla birlikte arttığını göstermiştir (92, 93, 94).

İAH tanılı hastalar dispne ve kas-eklem ağrısına bağlı hareketsizlik nedeniyle venöz tromboembolik hastalık riski altındadır. İPF'de ve İPF olmayan İAH 'da protrombotik bir mikro ortamın varlığı öne sürülmüştür ve bu protrombotik durumun İPF hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yaygın olduğu gösterilmiştir (95). Bu hastalıklarda artan tromboembolik riskin, endotel disfonksiyonuna neden olan ve pıhtılaşma kaskadı aktivasyonunda rol oynayan proinflamatuvar sitokinler ile altta yatan inflamatuvar duruma ikincil olduğu düşünülmektedir. Sarkoidoz, popülasyona dayalı çalışmalarda artan venöz tromboembolizm riski ile de ilişkilendirilmiştir (96,97). Çalışmamızda ise solunum yetmezliği ile başvuran hastaların %13,3'ünde akut pulmoner tromboemboli tespit edilmiştir. Sode ve ark. venöz tromboembolizm ile idiyopatik interstisyel pnömoni gelişimi ile ilgili çalışmasında; yaşamları boyunca venöz tromboembolizm tanısı almış birçok kişinin prokoagülan bir durumda olması ve klinik olarak fark edilmeyen küçük pulmoner emboli ve nihayetinde idiyopatik interstisyel pnömoni ve interstisyel akciğer hastalığı yoluyla progresif akciğer fibrozu geliştirmesi de mümkün olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir (98). Çalışmamızdaki hastalarda geçirilmiş PTE/VTE öyküsü bulunma oranı %3,7'dir.

Çalışmamızda CRP değerlerinin primer hastalık alevlenmesi, fibrotik progresyon, İAH araştırma, pnömoni ve PTE gruplarına göre farklılaştığı saptanmıştır. Çalışmamızda PTE grubundaki 6 hastanın 4 tanesine eşlik eden pnömoni olması, bunlardan 1 hastanın akciğer absesi, 1 hastanın ise bakteriyemi ile birlikte olması CRP düzeylerinin diğer gruplara göre yüksek izlenmesine neden olmuş olabilir. Enomoto ve ark. tarafından yapılan araştırmada İPF-akut alevlenmesi olan 48 hasta ile KDH-İAH akut alevlenmesi olan 15 hastanın verileri karşılaştırıldığında KDH-İAH grubunda daha yüksek CRP (10,2'ye karşı 6,7 mg/dL; $p = 0,027$) ve daha yüksek lökosit ($12,0$ 'a karşı $9,9 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p = 0,023$) seviyeleri tespit edilmiştir (67). KDH-İAH tanılı hastalar, sıklıkla immunsuprese tedavi almakta olup laboratuvar verileri tedaviden etkilenebilmektedir. Ek olarak; fırsatçı enfeksiyon gelişimi için risk grubunda olmalarının yanında, klinik-radyolojik-bakteriyolojik değerlendirmeleri yapılarak uygunsuz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Çalışmamızda IPF VE IPF dışı İAH'ı kapsayan “primer hastalık alevlenmesi” olarak adlandırılan grupta CRP ortalama değeri $33,04 \pm 51,67$ mg/L olarak bulunmuştur.

Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, eşlik eden komorbidite ve eşlik eden kronik akciğer hastalığı oranlarının primer hastalık alevlenmesi, fibrotik progresyon ve İAH araştırma hastaları arasında farklılık göstermediği saptanmıştır. İPF'li hastalar, akut alevlenme (AE) geliştirme riski altındadır. Diğer idiyopatik interstisyel pnömoni (IIP), kollajen doku hastalığı, kronik hipersensitivite pnömonisi ve kombine pulmoner amfizem ve fibrozis gibi diğer İAH tiplerinden akut alevlenmeler sporadik olarak rapor edilmiştir (99, 100). Akut alevlenmenin patofizyolojisi yeterince anlaşılmamış olsa da önemli ölçüde yüksek plazma fibrin yıkım ürünü, d-dimer ve trombin-antitrombin III kompleksi seviyeleri nedeniyle IPF-AE'de aktive intravasküler pıhtılaşma bozukluğunun meydana geldiği öne sürülmüştür (101). İAH'lı hastalar için rutin d-dimer ölçümü, zaman zaman altta yatan pulmoner fibrozis ile sinerjistik olarak ciddi solunum yetmezliğine yol açan PTE'nin saptamasını sağlayabilir (102). Araştırmamızda da yapılan değerlendirmede d-dimer değerleri en yüksek PTE grubunda saptanmıştır. D-dimer düzeylerinin primer hastalık alevlenmesi, fibrotik progresyon, İAH araştırma, pnömoni ve PTE grupları arasında değiştiği görülmüştür.

Tüm İPF akut alevlenmeli hastalarının hastaneye yatırılması gerekmektedir ve oksijen tedavisi başlanmalıdır. Oksijen desteği hastanın ihtiyacına göre titre edilecek olan nasal kanül, ventüri maske, rezervuarlı maske, yüksek akım nasal kanül (YANK), noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve endotrakeal entübasyonu içermektedir. Zhao H ve ark. tarafından yapılan 11 randomize kontrollü çalışmanın derlemesinde YANK ve geleneksel oksijen tedavisi karşılaştırıldığında YANK ile entübasyon oranında azalma olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı derlemede YANK ve NIMV arasında entübasyona gidiş arasında fark olmadığı; geleneksel oksijen tedavisi, YANK ve NIMV arasında mortalite açısından fark olmadığı tespit edilmiştir (103). Çalışmamızda hastaların %24,7'sine standart nasal kanül %1,8'ine yüksek akım oksijen tedavisi, %2,7'sine NIMV uygulanmıştır. Sadece bir hastaya invaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Akut İAH alevlenmesi olan hastalar mekanik ventilasyonla desteklenebilir ancak, ventilatöre bağlı akciğer hasar gelişimi göz önüne alınarak hastaya en uygun oksijen desteği verilmesi doğru yaklaşımdır (104).

İAH'da OSAS'ın bildirilen prevalansı %5,9 ile %91 arasında değişmektedir (105, 106, 107). Lee ve ark. tarafından yapılan çalışmada İAH hastalarında ileri yaş, daha yüksek vücut ağırlığı ve diabetes mellitus OSA için risk faktörleri olarak bulunmuştur (109). İAH tanılı hastalarda OSAS'ın gelişimi, tek çalışan kasın diyafram olduğu ve interkostal kasların aktif olmadığı REM (rapid eye movement) uykusu sırasında, fonksiyonel rezidüel kapasitenin daha da azalması sonucu üst solunum yolu kollapsının daha kolay olması nedeni ile daha sık görülmektedir (110). Araştırmamızda OSAS varlığı %1,8 olarak bulunmuş olup, literatüre göre düşüktür.

İAH ve DM ilişkisinin patogenezi çok faktörlü ve oldukça karmaşıktır. Diyabet otonom nöropati, artmış oksidatif stres, alveolar kapiller ve pulmoner arteriollerde mikro/makroanjiopatik değişiklikler temelinde akciğer fonksiyonlarını etkilemektedir. İAH patogenezinde yer alan kollajen ve elastin gibi ekstrasellüler matriks bileşenlerinin aşırı üretimi, bu bileşenlerin diyabetli hastalarda hipergliseminin etkisiyle non-enzimatik protein glikasyona uğraması, pulmoner fibrozisin ilerlemesini destekleyen matriks sertleşmesine neden olmaktadır. Ayrıca hiperglisemi STAT3, CTGF ve TGF β aktivasyonu yoluyla akciğer fibrozunu hızlandırmaktadır (112). Bir araştırmada hem İAH hem de diyabet ile ilgili

uluslararası kılavuzların İAH için bir risk faktörü olarak diyabetten bahsetmediği belirtilmiştir (111). Bir Japon vaka kontrol çalışmasında, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)'li 65 hasta ve 184 kontrol grubu analiz edilmiş ve DM prevalansı İPF'li hastalarda %32,7 ve kontrol grubunda %11,4 oranında belirtilmiştir (112). Suga ve ark. (1994)'nın çalışmasında idiyopatik interstisyel pnömonili hastalarda DM varlığının %24, kontrol grubundaki ise DM varlığının %4,5 olduğunu bildirmiştir (113). Çalışmamızdaki hastalarda DM varlığı oranı %24,8 olup; literatür araştırmaları ile benzerlik göstermektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) ve aritmiler, İAH hastalarında yaygın bir komorbiditeyi temsil eder. İAH hastalarında KAH prevalansı %60 kadar yüksektir ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun yüksek prevalansı ile doğru orantılıdır (114). Çalışmamızda hastaların %17,4'ünde koroner arter hastalığı varlığı saptanmış olup literatüre göre düşüktür. İAH tanılı hastalarda göğüs ağrısı akut koroner sendrom ve diğer kardiyak hastalıklar açısından detaylı sorulmalı, şüphe halinde kardiyoğa yönlendirilmelidir.

Genel tütün kullanımının azalmasına rağmen, sigara içmek dünya çapında erkekler arasında kronik solunum yolu hastalığına bağlı sakatlık için önde gelen risk faktörü olmaya devam etmektedir (115). İPF patogeneğinde yirmi paket-yılından daha fazla sigara içmenin rolü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ayrıca sigara içenlerde ya da daha önceleri sigara içme öyküsü olanlarda prognoz sigara içmemiş İPF'lilere göre daha kötüdür (116). Çalışmamızda da katılımcıların %19,3'ünün aktif kullanıcı olduğu ve ortalama paket tüketiminin $32,38 \pm 22,1$ paket/yıl olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki İAH tanılı hastalarda bu durumun, hastalığın progresyonuna katkısı olabileceğini ve yüksek orandaki ASY gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Akciğer kanseri insidansı, sigara ilişkili İAH ve özellikle de İPF'si olan hastalarda belirgin şekilde artmaktadır. İPF hastalarında akciğer kanseri prevalansı %4,8-48 arasındadır (117). Pulmoner fibroz, sigara içiminden bağımsız olarak akciğer kanseri için bir risk faktörü gibi görünmektedir. Akciğer kanserli ve İAH'li hastalarda tanı sonrası medyan sağkalım, tek başına İAH'ler veya akciğer kanserine göre daha kötüdür (118,119). Cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi dahil

tüm mevcut tedavi seçenekleri, altta yatan İAH'nin akut alevlenmesini tetikleyebilir (119). Çalışmamızda hastaların %12,8'inde kanser varlığı saptanmıştır. Bu oran akciğer ve akciğer dışı kanser olgularının tamamını ifade etmektedir. İAH-akciğer kanseri birlikteğinde en sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli karsinom olup bunu adenokarsinom izlemektedir. Çalışmamızda iki olguda akciğer kanseri saptanmış olup; İPF tanılı olguda akciğer adenokarsinomu, KDH-İAH tanılı olguda skuamöz tipte akciğer karsinomu birlikteliği mevcuttur. Diğer organ malignitesi olan 12 hastanın ise 5 tanesinde histolojik alt tipinin adenokarsinom olması dikkat çekici olup, İAH-akciğer dışı adenokarsinom birlikteliği /gelişimiyle ilgili literatürde yeterli veri mevcut değildir. Erlotinib ve gefitinib gibi oral EGFR-tirozin kinaz inhibitörleri ileri evre adenokarsinom tanılı hastalarda kullanmakta olup artan İAH insidansına sahip olduğu bilinmektedir (120). İlginçtir ki; İAH-akciğer dışı adenokarsinom birlikteliği izlenen 5 hastamızda bu ilaçların almış/almakta olduğu tedaviler arasında yer almamaktadır.

Tedavinin tarihsel seyrinde, İPF'nin inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olduğu düşünüldüğünden kortikosteroidler, immünsupresan ilaçlar ve sitotoksik ilaçlar kullanılmıştır. Ancak immünsupresan ilaçların tedavide etkisiz hatta zarar verici olduğu bulunmuştur (121). Son yıllarda antifibrotik tedavinin kullanıma girmesi ile hastalığın progresyona kadar geçen sürede ve sağkalım süresinde iyileşme gözlenmiştir (122). Antifibrotik iki yeni ilaç, pirfenidon ve nintedanibin kullanılmaya başlaması ile tedavi yaklaşımı tamamen değişmiştir (51). Çalışmamızda hastaların pirfenidon (%4,6), nintedanib (%1,8), kortikosteroid (%17,4), azatiopürin (%2,8), asetilsalisik asit (%20,2) ve statin (%20,2) kullandığı tespit edilmiştir.

İnterstisyel akciğer hastalığı tanısı konulduktan sonra solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinin temel amacı, hastalığın fonksiyonel ağırlığını tanımlamak ve zaman içindeki bozulmaları tespit etmektir. İAH'de DLCO değerinde azalma (<%80) beklenir. DLCO değerinin normal sınırlarda (%80-140) olması, İAH'ı dışlamada önemlidir (123). Çalışmamızda FVC ortalama $81,27 \pm 25,02$, FEV1 ortalama $92,04 \pm 26,75$, FEV1/FVC oranı ortalama $88,33 \pm 11,61$ ve DLCO ortalama $50,08 \pm 31,12$ olarak saptanmıştır.

Araştırmada hastaların yatışı ile ilgili farklı nedenler saptanmıştır. Hastaların %11'inin yatış gerekçesi steroid başlanırken yakın kan şekeri takibi, yan etki gelişimi açısından tetkik edilerek değerlendirme (kemik dansitometre vb.) ve gerekli medikal tedavilerin düzenlenmesi olmuştur. Sistemik steroid %61,5 oranında tedavide uygulanmıştır. İAH uzun süreli oral kortikosteroidlerle tedavi edildiğinde steroid kaynaklı diyabete yol açabilmektedir. Kore'de yapılan bir çalışma, oral glukokortikoidlerle tedavi edilen idiyopatik interstisyel pnömonili 125 hastadan 27'sinde (%21,6) steroide bağlı DM geliştiğini bulmuştur (124).

İntertisyel akciğer hastalığı bulunan hastaların; çalışmamızı da kapsayan COVID-19 pandemisi süresince gerek bulaş korkusu ile hastane başvurularının azalması gerekse radyolojik ayırıcı tanısında SARS-CoV-2 akciğer tutulumu ile karışabilecek alt tiplerinin olması nedeni ile ikinci basamak hastanelerde de takip edilmesi neticesinde yatan hasta sayımızda önceki yıllara göre düşüş yaşanmıştır.

Araştırmamızda İAH tanılı olgularda ASY sebepleri ile ilgili ayrıntılı epidemiyolojik veriler oluşturulmaya çalışılmıştır. Ülkemizde intersisyel akciğer hastalıklarında akut solunum yetmezliği konusunda sınırlı literatür mevcuttur. 2018 yılında Kaya ve ark. tarafından yapılan İAH tanılı ve yoğun bakım kabulü olan 65 hastayı içeren bir çalışmada akut solunum yetersizliğinin sebebi hastalık aktivasyonu (%69) ve akciğer enfeksiyonu (%30,8) bulunmuştur(125). Çalışmamızda ise akut solunum yetmezliğinin %48,9 oranında pulmoner enfeksiyon, %24,4 oranında primer hastalık alevlenmesi, %13,3 oranında PTE ve %8,9 oranında konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak geliştiği kaydedilmiştir. Çalışmamızın ulusal epidemiyolojik verilere katkı sağlayacağını düşünmekle birlikte bu konuda çok merkezli geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda akut solunum yetmezliği ile başvuran 45 hastanın %37,8'inde idiopatik pulmoner fibrozis, %22,2'sinde kollajen doku hastalığına sekonder İAH, %15,5'inde hipersensitive pnömonisi ve %13,3'ünde ilaç ilişkili-İAH varlığı saptanmıştır.

2. Hastalarda akut solunum yetmezliği %48,9 oranında pulmoner enfeksiyon, %24,4 oranında primer hastalık alevlenmesi, %13,3 oranında PTE ve %8,9 oranında konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişmiştir.

3. Hastalarda oksijen desteği tipi ile ilgili yapılan değerlendirmede %24,7 standart nasal kanül, %2,75 oronasal maske, %3,6 rezervuarlı maske, %1,82 yüksek akım oksijen tedavisi, %2,7 NIMV ve %0,9 IMV kullandığı saptanmıştır.

4. Yaş ortalamaları, cinsiyet, sigara öyküsü, eşlik eden komorbidite ve eşlik eden kronik akciğer hastalığı oranları primer hastalık alevlenmesi, fibrotik progresyon ve İAH araştırma grupları arasında farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

5. D-dimer değerleri en düşük fibrotik progresyon grubunda ($0,81 \pm 0,67$) ve en yüksek PTE grubunda ($5,07 \pm 5,56$) bulunmuş olup, d-dimer değerlerinin primer hastalık alevlenmesi, fibrotik progresyon, İAH araştırma, pnömoni ve PTE gruplarına göre istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p\leq 0,05$).

6. Çalışmamızda primer hastalık alevlenmesi varlığının hastaların normal kilolu, kilolu ve obez olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gruplar arasında farklılık gösterdiği bulunmuş; normal kilolu hastaların %12, kilolu hastaların %14 ve obez hastaların %4,9'unda primer hastalık alevlenmesi tespit edilmiştir.

7. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanısal süreçleri tamamlandığında nihai tanıya %53,2 oranında fleksible bronkoskopi, %33,9 klinik -radyolojik, %3,7 cerrahi, %6,4 EBUS ve %1,8 transtorasik akciğer biyopsisi ile ulaşıldığı saptanmıştır.

8. Hastalarda exitus oranı %3,7 olup, exitus sebebi olarak ani kardiyak arrest ve sepsis bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Society AT. International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias: general principles and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165:277- 304.
2. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Wells AU, Antoniou KM, Behr J, Brown KK, Cottin V, Flaherty KR, Fukuoka J, Hansell DM, Johkoh T, Kaminski N, Kim DS, Kolb M, Lynch DA, Myers JL, Raghu G, Richeldi L, Taniguchi H, Martinez FJ. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 1;194(3):265-75.
3. Hambly N, Cox G, Kolb M. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: tough to define; tougher to manage. *Eur Respir J* 2017; 49:1700811
4. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Oct 23; 4:176.
5. Faverio P, De Giacomo F, Sardella L, Fiorentino G, Carone M, Salerno F, Ora J, Rogliani P, Pellegrino G, Sferrazza Papa GF, Bini F, Bodini BD, Messinesi G, Pesci A, Esquinas A. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm Med*. 2018 May 15;18(1):70.
6. Travis WD. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. *Atlas of nontumor pathology*, 2002:901-921.
7. Liebow AA. Definition and Classification of Interstitial Pneumonias in Human Pathology¹, in *Alveolar Interstitium of the Lung*. Karger Publishers. 1975; 1-33.
8. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998; 157(4):1301- 1315.
9. European RS, Society AT. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS executive committee, June 2001. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002; 165(2):277.
10. Travis, W.D., U. Costabel, D.M. Hansell, et al., An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2013. 188(6): p. 733-748.

11. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *The Clinical Respiratory Journal*. 2014;8 (1):55-62.
12. Aycicek O, Cetinkaya E, Demirci Ucsular F, Bayram N, Senyigit A, Aksel N, Atilla N, Sarioglu N, Niksarlioglu EY, Ilgazlı A, Kılıc T, Gunbatar H, Cilekar S, Ekici A, Arınc S, Bircan HA, Duman D, Sengoren Dikis O, Yazıcı O, Kansu A, Tutar N, Ozsarı E, Berk S, Varol Y, Erbaycu AE, Sertogullarından B, Cırak AK, Cortuk M, Karadeniz G, Simsek A, Sezgi C C, Erel F, Ciftci T, Sunnetcioglu A, Ekici MS, Gunay E, Ağca M, Ozturk O, Ogun H, Acar E, Dogan OT, Alizoroglu D, Gezer E, Ozlu T. Research Burden of Interstitial Lung Diseases in Turkey - RBILD. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2022;39(1)
13. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multiethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*. 2017;50 (2).
14. Özlü, T., Metintaş, M., Karadağ, M., Kaya, A., Akciğerin parankimal hastalıkları, Solunum Sistemi ve Hastalıkları cilt I. 2010, İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.: İstanbul. s.1053.
15. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res* 2018; 19: 32
16. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, et al. Herpes virus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2633-40.
17. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 157-79.
18. Funke M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: 1-13
19. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949-61.
20. Barratt SL, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *J Clin Med* 2018; 7: pii: E201.
21. Maher TM. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. *Clin Chest Med*. 2012 Mar;33(1):69-83.
22. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insight in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 314-24.
23. Girard M, Israel-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cell in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2011; 37: 632-9.

24. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A comprehensive review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 237-50.
25. Tabak L, Kumbasar Ö. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları. *Türk Toraks Derneği Toraks Kitapları*.2013.
26. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med*. 2014 Feb 13; 2:4
27. Funke-Chambour M. Idiopathic pulmonary fibrosis in Switzerland: diagnosis and treatment. *Respiration*, 2017; 93(5):363-378
28. Wells AU, Ward S, Cramer D. Pulmonary Function Testing. In: Baughman RP and du Bois RM (eds). *Diffuse Lung Disease: A Practical Approach*. Springer Science+- Business Media, LLC 2012.
29. Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. *Spirometry in interstitial lung diseases*. *Respiration* 2004; 71: 374-9. 8.
30. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
31. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J* 1991; 4: 141-6.
32. Hansell DM, Rubens MB, Padley SPG, Wells AU. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airways disease and functional correlation. *Radiology* 1997; 203: 721-6.
33. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005; 60: 270-3.
34. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63 Suppl 5: 1-58.
35. Webb WR, Higgins CB. *Thoracic imaging: Pulmonary and cardiovascular radiology*. 2nd ed. Lippincott Williams&Wilkins, 2011: 329.
36. Müller NL. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *AJR* 1991; 157: 1163-70
37. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Elicker BM, Leung JW. High-resolution CT of the lung: patterns of disease and differential diagnoses. *Radiol Clin North Am*. 2005 May;43(3):513-42, viii.

38. FB. D. İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde radyolojinin rolü. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014;2 (3):291-312.
39. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018;198 (5): e44-e68.
40. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, Kreuter M, Lynch DA, Maher TM, Martinez FJ, Molina-Molina M, Myers JL, Nicholson AG, Ryerson CJ, Strek ME, Troy LK, Wijsenbeek M, Mammen MJ, Hossain T, Bissell BD, Herman DD, Hon SM, Kheir F, Khor YH, Macrea M, Antoniou KM, Bouros D, Buendia-Roldan I, Caro F, Crestani B, Ho L, Morisset J, Olson AL, Podolanczuk A, Poletti V, Selman M, Ewing T, Jones S, Knight SL, Ghazipura M, Wilson KC. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1;205(9):e18-e47.
41. Elicker B., Webb. R. Fundamentals of high-resolution lung CT 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania :Wolters Kluwer, 2019.
42. Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis? 4: Smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. Thorax 2007; 62: 904-10.
43. Apaydın FD. İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarında radyoloji. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Tropics 2013;6(2):60-5.
44. Sakai F, Johkoh T Kusumoto M, et al. Drug-induced interstitial lung disease in molecular targeted therapies: high-resolution CT findings. Int J Clin Oncol 2012;17: 542-50.
45. Karatas, Ahmet, et al. The main differences between connective tissue diseases-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis. Journal of Turkish Society for Rheumatology, vol. 13, no. 1, Apr. 2021
46. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, et al. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases. Mayo Clin Proc 2019; 94:309-25
47. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, Bargagli E, Chung JH, Collins BF, Bendstrup E, Chami HA, Chua AT, Corte TJ, Dalphin JC, Danoff SK, Diaz-Mendoza J, Duggal A, Egashira R, Ewing T, Gulati M, Inoue Y, Jenkins AR, Johannson KA, Johkoh T, Tamae-Kakazu M, Kitaichi M, Knight SL, Koschel D, Lederer DJ, Mageto Y, Maier LA, Matiz C, Morell F, Nicholson AG, Patolia S, Pereira CA, Renzoni EA, Salisbury ML, Selman M, Walsh SLF, Wuyts WA, Wilson KC. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med.,2020.

48. Koyama T, Ueda H, Togashi K, et al. Radiologic Manifestations of Sarcoidosis in Various Organs. *RadioGraphics* 2004; 24: 87-104.
49. Emri S, Demir A, Dogan M et al. Lung diseases due to environmental exposures to erionite and asbestos in Turkey. *Toxicol Lett* 2002; 127:251–257
50. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *La Presse Médicale*. 2020;49 (2):104021.
51. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 201;183:788-824.
52. Robalo Cordeiroa C, Campos P, Carvalho L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Rev Port Pneumol* 2016;22:112-22.
53. Strieter RM. Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia: the whole story or the last chapter of a long novel. *Chest*. 2005 Nov;128(5 Suppl 1):526S-532S.
54. Cordeiro CR. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, 2016; 22(2):112-122.
55. Frank RC. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *European Respiratory Journal*, 2012; 40(1):269-270. 81.
56. Bräunlich J. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration*, 2013; 85(4):319-325. 82.
57. Blivet S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest*, 2001; 120(1):209-212.
58. Ferreira A. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest*, 2009; 135(2):442-447.
59. Kalamanoğlu Balcı M., Akciğer transplantasyonu. Demir A, Gülen F, Dabak G Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2019.s.28-39
60. Keating D. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. in *Transplantation proceedings*. Elsevier, 2009.

61. Selman M, Pardo A. When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2021 Sep 9;58(3):2004507.
62. Conte E. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014; 58:13-19.
63. Lancaster L. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ Open Respiratory Research*, 2016; 3(1):105
64. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and Antiinflammatory Activity of the Tyrosine Kinase Inhibitor Nintedanib in Experimental Models of Lung Fibrosis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014;349 (2):209-20.
65. Wood Lawrence DH. The pathophysiology and differential diagnosis of acute respiratory failure. In: Wood Lawrence DH, Hall JB, Schmidt GA, editors. *Principles of Critical Care*. 3rd ed. McGraw-Hill Education; 2005. p. 417-26
66. Moua T, Westerly BD, Dulohery MM, Daniels CE, Ryu JH, Lim KG. Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease Hospitalized for Acute Respiratory Worsening: A Large Cohort Analysis. *Chest* 2016; 149: 1205-14.
67. Enomoto N, Oyama Y, Enomoto Y, et al. Differences in clinical features of acute exacerbation between connective tissue disease associated interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis* 2019
68. Collard HR. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007; 176(7):636-643.
69. Akira M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008; 178(4):372-378.
70. Tanizawa K, Collard HR, Ryerson CJ. IPF: definition, severity and impact of pulmonary exacerbations. In: Burgel P-R, Contoli M, López-Campos JL, eds. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2017: 58-65.
71. Hambly N, Cox G, Kolb M. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: tough to define; tougher to manage. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700811.
72. *Primer On Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases*, American Thoracic Society (ATS), 2020.
73. Johansson KA, Chaudhuri N, Adegunsoye A, Wolters PJ. Treatment of fibrotic interstitial lung disease: current approaches and future directions. *Lancet*. 2021 Oct 16;398(10309):1450-1460.

74. Ramadurai D, Riordan M, Graney B, Churney T, Olson AL, Swigris JJ. The impact of carrying supplemental oxygen on exercise capacity and dyspnea in patients with interstitial lung disease. *Respir Med* 2018; 138: 32-37
75. C. Mollica, G. Paone, V. Conti, et al., Mechanical ventilation in patients with endstage idiopathic pulmonary fibrosis, *Respiration* 79 (3) (2010) 209–215.
76. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, et al. (1997) CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 168: 79–83.
77. Hook JL, Arcasoy SM, Zimmel D, Bartels MN, Kawut SM, Lederer DJ. Titrated oxygen requirement and prognostication in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2012 .
78. Traila D, Oancea C, Tudorache E, Mladinescu OF, Timar B, Tudorache V. Clinical profile of unclassifiable interstitial lung disease: Comparison with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *J Int Med Res*, 2018.
79. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD. et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest*. ,2014.
80. Amundson, W. H., Racila, E., Allen, T., Dincer, H. E., Tomic, R., Bhargava, M., ... & Kim, H. J. (2019). Acute exacerbation of interstitial lung disease after procedures. *Respiratory Medicine*, 150, 30-37.
81. Arai T, Kagawa T, Sasaki Y, Sugawara R, Sugimoto C, Tachibana K, et al. Heterogeneity of incidence and outcome of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. 2016;21: 1431–7.
82. Cao M, Sheng J, Qiu X, Wang D, Wang Y, Xiao Y, et al. Acute exacerbations of fibrosing interstitial lung disease associated with connective tissue diseases: A population-based study. *BMC Pulm Med*. 2019;19: 215.
83. Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, Johkoh T, Kataoka K, Fukuoka J, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology*. 2020;25: 525–34.
84. Awano N, Jo T, Yasunaga H, Inomata M, Kuse N, Tone M, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Nagase T, Izumo T. Body mass index and in-hospital mortality in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2021 Jun 28;7(2):00037-2021.
85. Qiu M, Chen Y, Ye Q. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018 Mar;12(3):1084-1092.
86. Yamazaki R, Nishiyama O, Sano H, Iwanaga T, Higashimoto Y, Kume H, Tohda Y. Clinical Features and Outcomes of IPF Patients Hospitalized for

- Pulmonary Infection: A Japanese Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Dec 13;11(12):e0168164.
87. Moghooei, M., Mostafaei, S., Kondori, N. *et al*. Bacterial and viral coinfection in idiopathic pulmonary fibrosis patients: the prevalence and possible role in disease progression. *BMC Pulm Med* 22, 60 (2022).
 88. Molyneaux PL, Maher TM. Respiratory microbiome in IPF: cause, effect, or biomarker? *Lancet Respir Med*. 2014 Jul;2(7):511-3.
 89. Choi, W. I., Dauti, S., Kim, H. J., Park, S. H., Park, J. S., & Lee, C. W. (2018). Risk factors for interstitial lung disease: a 9-year Nationwide population-based study. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1), 1-7.
 90. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, Ross JC, Estepar RS, Lynch DA, Brehm JM, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med*. 2011;364(10):897–906.
 91. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, Nishino M, Araki T, Zazueta OE, Kurugol S, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med*. 2013; 368(23):2192–200.
 92. Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, Holick CN, Lasky JA, Lederer D, Nathan SD, O'Quinn S, Parker J, Tran TN. Idiopathic pulmonary fibrosis in United States automated claims. Incidence, prevalence, and algorithm validation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1200–7.
 93. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, Collard HR. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):566–72.
 94. Raghu G, Chen SY, Hou Q, Yeh WS, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J*. 2016;48(1):179–86
 95. Chambers RC. Procoagulant signalling mechanisms in lung inflammation and fibrosis: novel opportunities for pharmacological intervention? *Br J Pharmacol*. 2008 Mar;153(Suppl 1):S367-378
 96. Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C. Sarcoidosis and risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015 Sep 14;32(3):182–7.
 97. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Association of Sarcoidosis With Increased Risk of VTE: A Population-Based Study, 1976 to 2013. *Chest*. 2017;151(2):425–30.

98. Sode BF, Dahl M, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: a nationwide study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 May 15;181(10):1085-92
99. Ryerson, C. J., & Collard, H. R. (2014). Acute exacerbations complicating interstitial lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 20(5), 436-441.
100. Sugino, K., Gocho, K., Kikuchi, N., Shibuya, K., Uekusa, T., & Homma, S. (2016). Acute exacerbation of combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with Hermansky–Pudlak syndrome. *Respirology Case Reports*, 4(1), 13-15.
101. Tsushima, K., Yamaguchi, K., Kono, Y., Yokoyama, T., Kubo, K., Matsumura, T., Tatsumi, K. (2014). Thrombomodulin for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a proof of concept study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 29(2), 233-240.
102. Ishikawa, G., Acquah, S. O., Salvatore, M., & Padilla, M. L. (2017). Elevated serum D-dimer level is associated with an increased risk of acute exacerbation in interstitial lung disease. *Respiratory Medicine*, 128, 78-84.
103. Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Lond Engl*. 2017;21: 184.
104. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32: 1817–1824
105. Pihtili A, Bingol Z, Kiyan E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath*. 2013 Dec;17(4):1281–8.
106. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, Schiza S, Amfilochiou A, Polychronopoulos V, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath*. 2010 Dec;14(4):387–90
107. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):1113–30
108. Lee JH, Park CS, Song JW. Obstructive sleep apnea in patients with interstitial lung disease: Prevalence and predictive factors. *PLoS One*. 2020 Oct 5;15(10):e0239963.

109. Faverio P, De Giacomo F, Sardella L, Fiorentino G, Carone M, Salerno F, et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm Med*. 2018 May 15;18(1):70.
110. Kolahian S, Leiss V, Nürnberg B. Diabetic lung disease: fact or fiction? *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20: 303–319.
111. Rajasurya, V., Gunasekaran, K., & Surani, S. (2020). Interstitial lung disease and diabetes. *World Journal of Diabetes*, 11(8), 351.
112. Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nakagawa T, Kudoh S. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2003;123:2007–2011.
113. Suga T, Sugiyama Y, Kitamura S. [Clinical study of patients with idiopathic interstitial pneumonia accompanied by diabetes mellitus] *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1994;32: 1131–1135.
114. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2010 Jul;104(7):1035–41.
115. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, et al. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 460–469.
116. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242-8.
117. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology*. 2009 Jul;14(5):723-8
118. Yamaguchi S, Ohguri T, Ide S, Aoki T, Imada H, Yahara K, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung tumors in patients with subclinical interstitial lung disease: the potential risk of extensive radiation pneumonitis. *Lung Cancer*. 2013 Nov;82(2):260–5.
119. Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, Mizutani H, Kosaihiro S, Okano T, et al. The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol*. 2011 Apr;6(4):801–7
120. Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer*. 2014 Feb;83(2):231-9.
121. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:e3

122. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J* 2017;50: pii: 1701209.
123. Kırkıl, G. İnterstisyel Akciğer Hastalığında Solunum Fonksiyon Testlerinin Tanı ve Hastalık Monitörizasyonundaki Yeri Nedir? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2 (3): 313-319
124. Kim SY, Yoo CG, Lee CT, Chung HS, Kim YW, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease. *J Korean Med Sci.* 2011;26: 264–267.
125. Kaya A, Çiftçi F, Daştan AO, Erol S, Çiledağ A. İnterstiyel Akciğer Hastalığında Yoğun Bakım Ünitesinde Mekanik Ventilasyon, *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, Cilt XXXII Sayı 3, 2018

